

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
4. März 2004 (04.03.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/018469 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 473/30**,
473/38, A61K 31/52, 31/522, A61P 3/10, 29/00, 19/10

88400 Biberach an der Riss (DE). **MARK, Michael** [DE/DE]; Hugo-Haering-Strasse 50, 88400 Biberach an der Riss (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/009100

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
16. August 2003 (16.08.2003)

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

Veröffentlicht:

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

— mit internationalem Recherchenbericht

(30) Angaben zur Priorität:
102 38 477.0 22. August 2002 (22.08.2002) DE

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

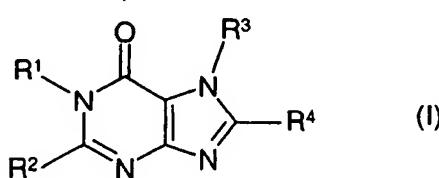
(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE]; 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **HIMMELSBACH, Frank** [DE/DE]; Ahornweg 16, 88441 Mittelbiberach (DE). **ECKHARDT, Matthias** [DE/DE]; Kirschenweg 7, 88400 Biberach an der Riss (DE). **LANGKOPF, Elke** [DE/DE]; Schloss 3, 88447 Warthausen (DE). **LOTZ, Ralf, R., H.** [DE/DE]; Nelkenstrasse 21, 88433 Schemm (DE). **MAIER, Roland** [DE/DE]; Bodelschwingstr. 39,

(54) Title: NOVEL PURINE DERIVATIVES, PRODUCTION AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: NEUE PURINDERIVATE, DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(57) Abstract: The invention relates to novel purine derivatives of general formula (I), in which R¹ to R⁴ are as defined in the claims, the tautomers, stereoisomers, mixtures, prodrugs and salts thereof, in particular the physiologically-acceptable salts thereof with inorganic acids or bases which have useful pharmacological properties, in particular an inhibitory effect on the activity of the dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV) enzyme, the production and use thereof for the prevention or treatment of diseases or conditions related to an increased DPP-IV activity or which can be prevented or reduced by a reduction in the DPP-IV

activity, in particular diabetes mellitus of type I or type II. The invention further relates to a medicament comprising a compound of general formula (I) or a physiologically-acceptable salt thereof and a method for production thereof.

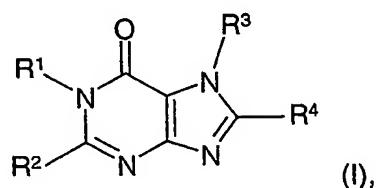
(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue Purinderivate der allgemeinen Formel (I), in der R¹ bis R⁴ wie in den Ansprüchen erwähnt definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze, insbesonders deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), deren Herstellung, deren Verwendung zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen, die in Zusammenhang mit einer erhöhten DPP-IV Aktivität stehen oder die durch Reduktion der DPP-IV Aktivität verhindert oder gemildert werden können, insbesondere von Diabetes mellitus Typ I oder Typ II, die eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon enthaltenden Arzneimittel sowie Verfahren zu deren Herstellung.

WO 2004/018469 A1

Neue Purinderivate, deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel

5

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind substituierte Purine der allgemeinen Formel



10

- deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze, insbesonders deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des
- 15 Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), deren Herstellung, deren Verwendung zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen, die in Zusammenhang mit einer erhöhten DPP-IV Aktivität stehen oder die durch Reduktion der DPP-IV Aktivität verhindert oder gemildert werden können, insbesondere von Diabetes mellitus Typ I oder Typ II, die eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder ein
- 20 physiologisch verträgliches Salz davon enthaltenden Arzneimittel sowie Verfahren zu deren Herstellung.

In der obigen Formel I bedeuten

25 R¹ ein Wasserstoffatom,

eine C₁₋₈-Alkylgruppe,

eine C₃₋₈-Alkenylgruppe,

30

- 2 -

eine C₃₋₄-Alkenylgruppe, die durch eine C₁₋₂-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl- oder Morphin-4-ylcarbonyl-gruppe substituiert ist,

5 eine C₃₋₈-Alkinylgruppe,

eine durch eine Gruppe R_a substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, wobei

10 R_a eine C₃₋₇-Cycloalkyl-, Heteroaryl-, Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morphin-4-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylcarbonylgruppe bedeutet,

15 eine durch eine Phenylgruppe substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, wobei der Phenylring durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist und

R¹⁰ ein Wasserstoffatom,

20 ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,

eine C₁₋₄-Alkyl-, Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkyloxygruppe,

25 eine Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Cyan-C₁₋₃-alkyl-amino-, N-(Cyan-C₁₋₃-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylamino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morphin-4-yl-, Piperazin-1-yl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-Gruppe,

30 eine Formylamino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-, C₃₋₆-Cycloalkyl-carbonylamino-, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-carbonylamino-, Arylcarbonylamino-, Aryl-C₁₋₃-alkyl-carbonylamino-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonylamino-, Aminocarbonylamino-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylamino-, Pyrrolidin-1-yl-

- 3 -

carbonylamino-, Piperidin-1-yl-carbonylamino-, Morpholin-4-yl-carbonylamino-,
Piperazin-1-yl-carbonylamino- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonylamino-,
C₁₋₃-Alkyl-sulfonylamino-, Bis-(C₁₋₃-alkylsulfonyl)-amino-, Aminosulfonylamino-,
C₁₋₃-Alkylamino-sulfonylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-sulfonylamino-, Pyrrolidin-
5 1-yl-sulfonylamino-, Piperidin-1-yl-sulfonylamino-, Morpholin-4-yl-sulfonylamino-,
Piperazin-1-yl-sulfonylamino- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-sulfonylamino-,
(C₁₋₃-Alkylamino)-thiocarbonylamino-, (C₁₋₃-Alkyloxy-carbonylamino)-carbonyl-
amino-, Arylsulfonylamino- oder Aryl-C₁₋₃-alkyl-sulfonylaminogruppe,

10 eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-formylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₃₋₆-cycloalkyl-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(arylcarbonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(aryl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyloxy-carbonyl)-amino-, N-(Aminocarbonyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl-amino-carbonyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)aminocarbonyl]-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl-sulfonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(aryl-sulfonyl)-amino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(aryl-C₁₋₃-alkyl-sulfonyl)-aminogruppe,

15 eine 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2,4-Dioxo-imidazolidin-1-yl-, 2,5-Dioxo-imidazolidin-1-yl- oder 2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-ylgruppe, in der das Stickstoffatom in 3-Stellung jeweils durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituiert sein kann,

20 eine Cyan-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-, Morpholin-4-yl-carbonyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonylgruppe,

25 eine C₁₋₃-Alkyl-carbonyl- oder eine Arylcarbonylgruppe,

30 eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Cyan-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Piperidin-1-yl-

- 4 -

carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Morpholin-4-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

5 eine Carboxy-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Cyan-C₁₋₃-alkyloxy-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-,
Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-
oxy-, Piperidin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Morpholin-4-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-
oxy-, Piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-
carbonyl-C₁₋₃-alkyloxygruppe,

10 eine Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₁₋₃-alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-
amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Pyrrolidin-1-yl-C₁₋₃-alkyl-,
Piperidin-1-yl-C₁₋₃-alkyl-, Morpholin-4-yl-C₁₋₃-alkyl-, Piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkyl-, 4-
(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkylgruppe,

15 eine Hydroxy-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylsulfanyl-C₁₋₃-
alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₁₋₃-alkyloxy-,
Amino-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyloxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-
alkyloxy-, Pyrrolidin-1-yl-C₁₋₃-alkyloxy-, Piperidin-1-yl-C₁₋₃-alkyloxy-, Morpholin-4-
yl-C₁₋₃-alkyloxy-, Piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkyloxy-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-C₁₋₃-
alkyloxygruppe,

20 eine Mercapto-, C₁₋₃-Alkylsulfanyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, C₁₋₃-
Alkylsulfonyloxy-, Arylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfanyl-, Trifluormethylsulfinyl-
oder Trifluormethylsulfonylgruppe,

25 eine Sulfo-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-
sulfonyl-, Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-, Piperidin-1-yl-sulfonyl-, Morpholin-4-yl-
sulfonyl-, Piperazin-1-yl-sulfonyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-sulfonyl-
gruppe,

30 eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethyloxygruppe,
eine C₂₋₄-Alkenyl- oder C₂₋₄-Alkinylgruppe,
5 eine C₃₋₄-Alkenyloxy- oder C₃₋₄-Alkinyloxygruppe,
eine C₃₋₆-Cycloalkyl- oder C₃₋₆-Cycloalkyloxygruppe,
10 eine C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyloxygruppe oder
eine Aryl-, Aryloxy-, Aryl-C₁₋₃-alkyl- oder Aryl-C₁₋₃-alkyloxygruppe,
15 R¹¹ und R¹², die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-
atom, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-,
Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy- oder Cyangruppe, oder
20 R¹¹ zusammen mit R¹², sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebun-
den sind, auch eine Methylendioxy-, Difluormethylendioxy- oder eine gerad-
kettige C₃₋₅-Alkylengruppe und
R¹³ und R¹⁴, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-
atom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder
C₁₋₃-Alkyloxygruppe bedeuten,
25 eine Phenyl-C₁₋₄-alkylgruppe, in der der Alkylteil durch eine Cyan-, Carboxy-, C₁₋₃-
Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-
aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-, Morphin-4-yl-
carbonyl-Gruppe substituiert ist und der Phenylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴
30 substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind;

- 6 -

eine durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituierte Phenylgruppe, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

5 eine Phenyl-C₂₋₃-alkenylgruppe, in der der Phenylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Phenyl-(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-Gruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind und

10 A eine Carbonylgruppe, m die Zahl 0, 1 oder 2 und n die Zahl 1, 2 oder 3 bedeuten,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind und der Methylteil durch 15 eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert ist,

eine Phenyl-(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-Gruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind und

20 B eine Methylengruppe, die durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Mercapto-, C₁₋₃-Alkylsulfanyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylgruppe substituiert ist und gegebenenfalls zusätzlich durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituiert ist, bedeutet,

25 eine Naphthyl-C₁₋₃-alkylgruppe, in der der Naphthylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Naphthyl-(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-Gruppe, in der der Naphthylteil durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴, A, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

30 - - - - -

eine Naphthyl-(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-Gruppe, in der der Naphthylteil durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴, B, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine [1,4]Naphthochinon-2-yl-, Chromen-4-on-3-yl-, 1-Oxoindan-2-yl-, 1,3-Dioxo-indan-2-yl- oder 2,3-Dihydro-3-oxo-benzofuran-2-ylgruppe

5 eine Heteroaryl-(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-Gruppe, wobei A, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Heteroaryl-(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-Gruppe, wobei B, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

10 eine C₁₋₆-Alkyl-A-(CH₂)_n-Gruppe, wobei A und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

15 eine C₃₋₇-Cycloalkyl-(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-Gruppe, wobei A, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-Gruppe, wobei B, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

20 eine R²¹-A-(CH₂)_n-Gruppe, in der R²¹ eine C₁₋₃-Alkyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl- oder Morphin-4-yl-carbonyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-yl-carbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-yl-carbonyl-Gruppe bedeutet und A und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

25 eine Phenyl-(CH₂)_m-D-C₁₋₃-alkylgruppe, in der der Phenylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ und m wie vorstehend erwähnt sind und D eine Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Imino-, C₁₋₃-Alkylimino-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe bedeutet,

30 eine Naphthyl-(CH₂)_m-D-C₁₋₃-alkylgruppe, in der der Naphthylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴, D und m wie vorstehend erwähnt sind,

eine durch eine Gruppe R_b substituierte C_{2-6} -Alkylgruppe, wobei

5 R_b durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Ringstickstoffatom in 1-Stellung des Puringerüstes isoliert ist und

10 R_b eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkyloxy-, Mercapto-, C_{1-3} -Alkylsulfanyl-, C_{1-3} -Alkylsulfinyl-, C_{1-3} -Alkylsulfonyl-, Amino-, C_{1-3} -Alkyl-carbonylamino-, C_{3-6} -Cycloalkyl-carbonyl-amino-, Arylcarbonylamino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morphin-4-yl-, Piperazin-1-yl- oder 4-(C_{1-3} -Alkyl)-piperazin-1-ylgruppe bedeutet,

eine C_{3-6} -Cycloalkylgruppe,

15 oder eine Amino- oder Arylcarbonylaminogruppe,

20 R^2 ein Wasserstoffatom,

eine C_{1-8} -Alkylgruppe,

25 eine C_{3-8} -Alkenylgruppe,

eine C_{3-4} -Alkenylgruppe, die durch eine C_{1-2} -Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylamino-carbonyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-,
25 Piperidin-1-ylcarbonyl- oder Morphin-4-ylcarbonyl-gruppe substituiert ist,

eine C_{3-8} -Alkinylgruppe,

eine C_{3-6} -Cycloalkyl-Gruppe,

30 eine durch eine Gruppe R_a substituierte C_{1-6} -Alkylgruppe, wobei R_a wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Phenylgruppe, die durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- 5 eine durch eine Phenylgruppe substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, wobei der Phenylring durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist und R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,
- 10 eine Phenyl-C₁₋₄-alkylgruppe, in der der Alkylteil durch eine Cyan-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-, Morphin-4-yl-carbonyl-Gruppe substituiert ist und der Phenylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,
- 15 eine Phenyl-C₂₋₃-alkenyl-Gruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,
- 20 eine Heteroaryl-Gruppe,
- 25 eine Phenyl-(CH₂)_m-A- oder Phenyl-(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-Gruppe, in der der Phenylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei A, R¹⁰ bis R¹⁴, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,
- 30 eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind und der Methylteil durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert ist,
- 35 eine Phenyl-(CH₂)_m-B- oder Phenyl-(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-Gruppe, in der der Phenylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei B, R¹⁰ bis R¹⁴, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind;

- 10 -

eine Naphthyl-C₁₋₃-alkylgruppe, in der der Naphthylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

5 eine Naphthyl-(CH₂)_m-A- oder Naphthyl-(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-Gruppe, in der der Naphthylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴, A, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

10 eine Naphthyl-(CH₂)_m-B- oder Naphthyl-(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-Gruppe, in der der Naphthylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴, B, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

15 eine Heteroaryl-(CH₂)_m-A- oder Heteroaryl-(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-Gruppe, wobei A, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

20 eine Heteroaryl-(CH₂)_m-B- oder Heteroaryl-(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-Gruppe, wobei B, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

25 eine C₁₋₆-Alkyl-A- oder C₁₋₆-Alkyl-A-(CH₂)_n-Gruppe, wobei A und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

30 eine C₃₋₇-Cycloalkyl-(CH₂)_m-A- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-Gruppe, wobei A, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-(CH₂)_m-B- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-Gruppe, wobei B, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine R²¹-A-(CH₂)_n-Gruppe, in der R²¹, A und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

35 eine Phenyl-(CH₂)_m-D-C₁₋₃-alkylgruppe, in der der Phenylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴, D und m wie vorstehend erwähnt sind,

- 11 -

eine Naphthyl-(CH₂)_m-D-C₁₋₃-alkylgruppe, in der der Naphthylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴, D und m wie vorstehend erwähnt sind,

5 eine durch eine Gruppe R_b substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, wobei R_b wie vorstehend erwähnt definiert ist,

10 eine Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morphin-4-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylcarbonyl-Gruppe,

15 eine Amino-, C₁₋₆-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₆-alkyl)-aminogruppe,

20 eine durch die Reste R¹⁵ und R¹⁶ substituierte Aminogruppe, in der R¹⁵ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₆-Alkylgruppe und R¹⁶ eine C₁₋₆-Alkylgruppe, die durch R_a substituiert ist, bedeuten, wobei R_a wie vorstehend erwähnt definiert ist,

25 eine durch die Reste R¹⁵ und R¹⁷ substituierte Aminogruppe, in der R¹⁵ wie vorstehend erwähnt definiert ist und R¹⁷ eine C₂₋₆-Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, Aryloxy-, Mercapto-, C₁₋₃-Alkylsulfanyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, Arylsulfanyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-, Arylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-, C₃₋₆-Cycloalkyl-carbonylamino-, Arylcarbonyl-amino-, C₁₋₃-Alkyl-oxy carbonylamino-, Aminocarbonylamino-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylamino-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-,

- 12 -

Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-Gruppe substituiert ist, bedeuten,

eine C₃₋₆-Cycloalkylamino- oder N-(C₃₋₆-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe,

5

eine Phenylamino- oder N-(Phenyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe, in der der Phenylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

10 eine Phenyl-C₁₋₆-alkylamino- oder N-(Phenyl-C₁₋₆-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe, in der der Phenylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Naphthylamino- oder N-(Naphthyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe,

15

eine Naphthyl-C₁₋₆-alkylamino- oder N-(Naphthyl-C₁₋₆-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe,

eine Heteroarylamino- oder N-(Heteroaryl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe,

20

eine Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Homopiperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Homomorpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-, Homopiperazin-1-yl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-homopiperazin-1-yl-Gruppe, oder

25 eine C₁₋₆-Alkyloxy-, C₃₋₆-Cycloalkyloxy- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyloxy-Gruppe,

eine C₁₋₆-Alkylsulfanyl-, C₃₋₆-Cycloalkylsulfanyl- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkylsulfanyl-Gruppe,

30 eine Phenoxy- oder Phenylsulfanylgruppe, in der der Phenylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- 13 -

eine Phenyl-C₁₋₆-alkyloxy- oder Phenyl-C₁₋₆-alkylsulfanylgruppe, in der der Phenylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

5 eine Naphthyoxy- oder eine Naphthylsulfanyl-Gruppe, in der der Naphthylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

10 eine Naphthyl-C₁₋₆-alkyloxy- oder Naphthyl-C₁₋₆-alkylsulfanyl-Gruppe, in der der Naphthylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Heteroaryloxy- oder Heteroarylsulfanyl-Gruppe oder

15 eine Heteroaryl-C₁₋₆-alkyloxy- oder Heteroaryl-C₁₋₆-alkylsulfanyl-Gruppe,

R³ eine C₁₋₈-Alkylgruppe,

eine durch die Gruppe R_c substituierte C₁₋₄-Alkylgruppe, wobei

20 R_c eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte C₃₋₇-Cycloalkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte C₅₋₇-Cycloalkenylgruppe,

25 eine Arylgruppe oder

eine Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidyl- oder Pyrazinylgruppe bedeutet, wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste jeweils durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgrup-

- 14 -

pen oder durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom oder durch eine Trifluormethyl-, Cyan- oder C₁₋₃-Alkyloxygruppe substituiert sein können,

eine C₃₋₈-Alkenylgruppe,

5

eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethylgruppe substituierte C₃₋₆-Alkenylgruppe,

eine C₃₋₈-Alkinylgruppe,

10

eine Arylgruppe oder

eine Aryl-C₂₋₄-alkenylgruppe,

15 und

R⁴ eine Azetidin-1-yl- oder Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe substituiert ist und zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann,

20

eine Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-Gruppe substituiert ist und zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann,

25

eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der der Piperidin-1-yl-Teil zusätzlich durch eine Aminocarbonyl-, C₁₋₂-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₂-alkyl)-aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, (2-Cyan-pyrrolidin-1-yl-)carbonyl-, Thiazolidin-3-yl-carbonyl-, (4-Cyan-thiazolidin-3-yl)carbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl- oder Morpholin-4-ylcarbonyl-Gruppe substituiert ist;

30

- 15 -

eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der der Piperidin-1-yl-Teil in 4-Stellung oder in 5-Stellung zusätzlich durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert ist,

5 eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der die Methylenengruppe in 2-Stellung oder in 6-Stellung durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist,

10 eine in 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- gruppe substituierte Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, in denen jeweils zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst der Piperidin-1-yl- oder

15 Hexahydroazepin-1-yl-gruppe durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an

20 Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind,

25 eine Azetidin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

30 eine gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Piperazin-1-yl- oder [1,4]Diazepan-1-ylgruppe,

35 eine gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte 3-Imino-piperazin-1-yl-, 3-Imino-[1,4]diazepan-1-yl- oder 5-Imino-[1,4]diazepan-1-ylgruppe,

40 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte [1,4]Diazepan-1-ylgruppe, die in 6-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

- 16 -

eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe, die durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

5 eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe, die durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkylgruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

10 eine C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkylgruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

15 eine C₃₋₇-Cycloalkylaminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei die beiden Stickstoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind,

20 eine N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei die beiden Stickstoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind,

25 eine C₃₋₇-Cycloalkylaminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

30 eine N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

- 17 -

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

5 eine N-(C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl)-N-(C₁₋₂-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkyl- teil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

10 eine C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃- alkylgruppe substituiert ist,

15 eine N-(C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl)-N-(C₁₋₂-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkyl- teil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)- amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

20 15 eine R¹⁹-C₂₋₄-Alkylamino-Gruppe, in der R¹⁹ durch mindestens zwei Kohlenstoff- atome vom Stickstoffatom des C₂₋₄-Alkylamino-Teils getrennt ist und

R¹⁹ eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe darstellt,

25 20 eine R¹⁹-C₂₋₄-Alkylamino-Gruppe, in der das Stickstoffatom des C₂₋₄-Alkylamino-Teils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert ist und R¹⁹ durch mindestens zwei Kohlen- stoffatome vom Stickstoffatom des C₂₋₄-Alkylamino-Teils getrennt ist, wobei R¹⁹ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

30 25 eine durch den Rest R²⁰ substituierte Aminogruppe, in der

R²⁰ eine Azetidin-3-yl-, Azetidin-2-ylmethyl-, Azetidin-3-ylmethyl-, Pyrrolidin-3-yl-, Pyrrolidin-2-ylmethyl-, Pyrrolidin-3-ylmethyl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl-, Piperidin-2-ylmethyl-, Piperidin-3-ylmethyl- oder Piperidin-4-ylmethylgruppe darstellt, wobei die für R²⁰ erwähnten Reste jeweils durch eine oder zwei C₁₋₃- Alkylgruppen substituiert sein können,

eine durch den Rest R^{20} und eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Aminogruppe, in der R^{20} wie vorstehend erwähnt definiert ist, wobei die für R^{20} erwähnten Reste jeweils durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein können,

5

eine R^{19} - C_{3-4} -alkyl-gruppe, in der der C_{3-4} -Alkylteil geradkettig ist und zusätzlich durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei R^{19} wie vorstehend erwähnt definiert ist,

10 eine 3-Amino-2-oxo-piperidin-5-yl- oder 3-Amino-2-oxo-1-methyl-piperidin-5-yl-Gruppe,

15 eine Pyrrolidin-3-yl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl, Hexahydroazepin-3-yl- oder Hexahydroazepin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)aminogruppe substituiert ist,

20 oder eine Azetidin-2-yl- C_{1-2} -alkyl-, Azetidin-3-yl- C_{1-2} -alkyl, Pyrrolidin-2-yl- C_{1-2} -alkyl-, Pyrrolidin-3-yl-, Pyrrolidin-3-yl- C_{1-2} -alkyl-, Piperidin-2-yl- C_{1-2} -alkyl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-3-yl- C_{1-2} -alkyl-, Piperidin-4-yl- oder Piperidin-4-yl- C_{1-2} -alkylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein können,

25 wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Arylgruppen Phenyl- oder Naphthylgruppen zu verstehen sind, welche unabhängig voneinander durch R_h mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R_h ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Trifluormethyl-, Cyan-, Nitro-, Amino-, Aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, Methylsulfonyl, Acetylamino-, Methylsulfonylamino-, C_{1-3} -Alkyl-, Cyclopropyl-, Ethenyl-, Ethinyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkyloxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe darstellt,

- 19 -

unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Heteroarylgruppen eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyridyl-, Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzo-thiophenyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylgruppe zu verstehen ist,

- 5 oder eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl- oder Pyridylgruppe zu verstehen ist, in der eine oder zwei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind,
- 10 oder eine Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylgruppe zu verstehen ist, in der eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind,
- 15 oder eine 1,2-Dihydro-2-oxo-pyridinyl-, 1,4-Dihydro-4-oxo-pyridinyl-, 2,3-Dihydro-3-oxo-pyridazinyl-, 1,2,3,6-Tetrahydro-3,6-dioxo-pyridazinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-pyrimidinyl-, 3,4-Dihydro-4-oxo-pyrimidinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-pyrimidinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-pyrazinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,3-dioxo-pyrazinyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-indolyl-, 2,3-Dihydrobenzofuranyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-benzimidazolyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-benzoxazolyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-chinolinyl-, 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolinyl-, 1,2-Dihydro-1-oxo-isochinolinyl-, 1,4-Dihydro-4-oxo-cinnolinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-chinazolinyl-, 3,4-Dihydro-4-oxo-chinazolinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-chinazolinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxochinoxaliny-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,3-dioxo-chinoxaliny-, 1,2-Dihydro-1-oxo-phthalazinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-dioxo-phthalazinyl-, Chromanyl-, Cumarinyl-, 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxinyl- oder 3,4-Dihydro-3-oxo-2H-benzo[1,4]oxazinyl-Gruppe zu verstehen ist,
- 25 wobei die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert sein können, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,
- 30 wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können, sowie die am Ringstickstoffatom in 3-Stellung oder in 9-Stellung des Hypoxanthin-gerüstes N-oxidierten oder methylierten oder ethylierten Derivate,

sowie die Derivate, in denen die 6-Oxogruppe des Hypoxanthingerüstes durch eine Thioxogruppe ersetzt ist,

5 mit der Maßgabe, daß die Verbindungen

8-(Piperidin-4-ylmethyl)-7-(4-fluorbenzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on und

8-(1-Methyl-piperidin-4-ylmethyl)-7-(4-fluorbenzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

10

ausgeschlossen sind,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze.

15

Verbindungen, die eine in-vivo abspaltbare Gruppe enthalten, sind Prodrugs der entsprechenden Verbindungen, bei denen diese in-vivo abspaltbare Gruppe abgespalten ist.

20

Die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen können durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein,

25

desweiteren können die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein. Derartige Gruppen werden beispielsweise in der WO 98/46576 und von N.M. Nielsen et al. in International Journal of Pharmaceutics 39, 75-85 (1987) beschrieben.

30

Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein C₁₋₆-Alkanol, ein Phenyl-C₁₋₃-alkanol, ein

C₃₋₉-Cycloalkanol, wobei ein C₅₋₈-Cycloalkanol zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₅₋₈-Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyloxy- 5 carbonyl- oder C₂₋₆-Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₄₋₇-Cycloalkenol, ein C₃₋₅-Alkenol, ein Phenyl-C₃₋₅-alkenol, ein C₃₋₅-Alkinol oder Phenyl-C₃₋₅-alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoff- 10 atom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifach- bindung trägt, ein C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranol oder ein Alkohol der Formel

15 R_p-CO-O-(R_qCR_r)-OH,

in dem

20 R_p eine C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, C₁₋₈-Alkyloxy-, C₅₋₇-Cycloalkyloxy-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

R_q ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

25 R_r ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen,

unter einer unter physiologischen Bedingungen negativ geladenen Gruppe wie eine Tetrazol-5-yl-, Phenylcarbonylaminocarbonyl-, Trifluormethylcarbonylamino- carbonyl-, C₁₋₆-Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Benzylsulfonylamino-, 30 Trifluormethylsulfonylamino-, C₁₋₆-Alkylsulfonylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylamino- carbonyl-, Benzylsulfonylaminocarbonyl- oder Perfluor-C₁₋₆-alkylsulfonylamino- carbonylgruppe

und unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkyloxygruppen 5 mono- oder disubstituierte Phenylcarbonylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine Pyridinoylgruppe oder eine C₁₋₁₆-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine 3,3,3-Trichlorpropionyl- oder Allyloxycarbonylgruppe, eine C₁₋₁₆-Alkyloxy- carbonyl- oder C₁₋₁₆-Alkylcarbonyloxygruppe, in denen Wasserstoffatome ganz oder 10 teilweise durch Fluor- oder Chloratome ersetzt sein können, wie die Methoxy- carbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycar- bonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Pentoxy carbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Octyloxy- carbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxy- carbonyl-, Hexadecyloxycarbonyl-, Methylcarbonyloxy-, Ethylcarbonyloxy-, 2,2,2-Tri- 15 chlorethylcarbonyloxy-, Propylcarbonyloxy-, Isopropylcarbonyloxy-, Butylcarbo- nyloxy-, tert. Butylcarbonyloxy-, Pentylcarbonyloxy-, Hexylcarbonyloxy-, Octylcar- bonyloxy-, Nonylcarbonyloxy-, Decylcarbonyloxy-, Undecylcarbonyloxy-, Dodecyl- carbonyloxy- oder Hexadecylcarbonyloxygruppe, eine Phenyl-C₁₋₆-alkyloxycarbonyl- gruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxy- 20 carbonylgruppe, eine 3-Amino-propionylgruppe, in der die Aminogruppe durch C₁₋₆-Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppen mono- oder disubstituiert und die Substitu- enten gleich oder verschieden sein können, eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₂₋₄-alkyloxy- carbonyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₂₋₄-alkyloxy-C₂₋₄-alkyloxycarbonyl-, R_p-CO-O-(R_qCR_t)- 25 O-CO-, C₁₋₆-Alkyl-CO-NH-(R_sCR_t)-O-CO- oder C₁₋₆-Alkyl-CO-O-(R_sCR_t)-(R_sCR_t)- O-CO-Gruppe, in denen R_p bis R_t wie vorstehend erwähnt definiert sind,

R_s und R_t, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder C₁₋₃-Alkylgruppen darstellen,

30 zu verstehen.

Desweiteren schließen die in den vor- und nachstehenden Definitionen erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkyloxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, soweit nichts Anderes erwähnt wurde, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert.Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein.

5

Eine besonders zu erwähnende Untergruppe betrifft diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R¹, R² und R³ wie vorstehend erwähnt definiert sind und

10

R⁴ eine Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

eine Piperidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

15

eine Piperidin-3-yl- oder Piperidin-4-ylgruppe,

eine Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

20

eine Piperazin-1-yl- oder [1,4]Diazepan-1-ylgruppe,

eine (2-Aminocyclohexyl)amino-Gruppe,

25 eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

oder eine N-(2-Aminoethyl)-methylamino- oder eine N-(2-Aminoethyl)-ethylamino-Gruppe bedeutet,

30 deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze.

- 24 -

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R^1 ein Wasserstoffatom,

5 eine C_{1-6} -Alkylgruppe,

eine C_{3-6} -Alkenylgruppe,

eine C_{3-4} -Alkinylgruppe,

10

eine C_{3-6} -Cycloalkylmethyl-Gruppe,

eine Phenyl- C_{1-3} -alkyl-Gruppe, in der der Phenylteil durch R^{10} und R^{11} substituiert ist,
wobei

15

R^{10} ein Wasserstoffatom, ein Fluor- Chlor- oder Bromatom,

eine Methyl- oder Trifluormethyl-Gruppe,

20

eine Cyan-, Aminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl- oder Methylsulfonyl-
Gruppe,

eine Amino-, Acetylamino- oder Methylsulfonylamino-Gruppe,

25

eine Hydroxy-, Methoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-,
Carboxymethoxy-, Methoxycarbonylmethoxy-, Ethyloxycarbonylmethoxy-,
Aminocarbonylmethoxy-, Methylaminocarbonylmethoxy-, Ethylamino-
carbonylmethoxy- oder Dimethylaminocarbonylmethoxy-Gruppe und

30

R^{11} ein Wasserstoffatom; ein Fluor- oder Chloratom,

oder eine Methyl- oder Methoxy-Gruppe bedeuten,

eine Naphthylmethylgruppe, in der der Naphthylteil durch R¹⁰ und R¹¹ substituiert ist, wobei R¹⁰ und R¹¹ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

5 eine Heteroaryl methyl-Gruppe, wobei unter dem Begriff

10 Heteroaryl eine Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl- oder Chinazolinylgruppe zu verstehen ist und die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen durch R¹⁰ und R¹¹ substituiert sind, wobei R¹⁰ und R¹¹ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ und R¹¹ substituiert ist, wobei R¹⁰ und R¹¹ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

15 eine Furanylcarbonylmethyl-, Thienylcarbonylmethyl- oder Pyridylcarbonylmethylgruppe,

oder eine 2-Oxo-propyl- oder Cyclohexylcarbonylmethylgruppe,

20 R² ein Wasserstoffatom,

eine C₁₋₆-Alkylgruppe,

eine C₃₋₆-Alkenylgruppe,

25

eine C₃₋₄-Alkinylgruppe,

eine C₃₋₆-Cycloalkyl- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-Gruppe,

30 - eine Phenylgruppe, die durch R¹⁰ und R¹¹ substituiert ist, wobei R¹⁰ und R¹¹ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- 26 -

eine Phenyl-C₁₋₃-alkyl-Gruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ und R¹¹ substituiert ist, wobei R¹⁰ und R¹¹ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

5 eine Phenyl-C₂₋₃-alkenyl-Gruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ und R¹¹ substituiert ist, wobei R¹⁰ und R¹¹ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ und R¹¹ substituiert ist, wobei R¹⁰ und R¹¹ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

10 eine Furanyl-, Thienyl- oder Pyridylgruppe,

eine Furanyl-C₁₋₃-alkyl-, Thienyl-C₁₋₃-alkyl- oder Pyridyl-C₁₋₃-alkyl-Gruppe,

eine Cyanogruppe,

15

eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminogruppe,

eine durch die Reste R¹⁵ und R¹⁶ substituierte Aminogruppe, in der

20 R¹⁵ ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Ethylgruppe und

R¹⁶ eine C₁₋₄-Alkylgruppe, die durch eine Cyan-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Ethylaminocarbonyl-, Diethylaminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl- oder Morpholin-4-ylcarbonyl-Gruppe substituiert ist, bedeuten,

eine durch die Reste R¹⁵ und R¹⁷ substituierte Aminogruppe, in der

25 R¹⁵ wie vorstehend erwähnt definiert ist und

R¹⁷ eine geradkettige C₂₋₄-Alkylgruppe, die jeweils endständig durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Acetylamino-, Ethyloxycarbonyl-

- 27 -

amino-, Phenylcarbonylamino-, Methylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Hydroxy-, Methoxy-, Phenoxy-, Methylsulfanyl- oder Phenylsulfanyl-Gruppe substituiert ist, bedeutet,

- 5 eine Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morphin-4-yl-, Piperazin-1-yl- oder 4-Methylpiperazin-1-yl-Gruppe,
- eine C₃₋₆-Cycloalkylamino- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylamino-Gruppe,
- 10 eine Phenylaminogruppe,
- eine Phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ und R¹¹ substituiert ist, wobei R¹⁰ und R¹¹ wie vorstehend erwähnt definiert sind,
- 15 eine Naphthylmethylaminogruppe,
- eine Heteroaryl-C₁₋₂-alkylaminogruppe, wobei der Begriff Heteroaryl wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder
- 20 eine Methylsulfanyl-, Benzylsulfanyl- oder (2-Phenylethyl)sulfanyl-gruppe,
- R³ eine C₄₋₆-Alkenylgruppe,
- eine C₃₋₄-Alkenylgruppe, die durch ein Fluor- Chlor- oder Bromatom oder eine
- 25 Trifluormethylgruppe substituiert ist,
- eine 2-Butin-1-ylgruppe oder
- eine durch die Gruppe R_c substituierte Methylgruppe, wobei
- 30 R_c eine 1-Cyclopenten-1-yl-oder 1-Cyclohexen-1-yl-Gruppe,

- 28 -

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Methyl-, Trifluormethyl-, Cyan-, Methoxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe substituierte Phenylgruppe,

5 eine Phenylgruppe, die durch zwei Fluoratome substituiert ist,

eine Naphthylgruppe oder

eine Furanyl-, Thienyl-, oder Pyridylgruppe bedeutet,

10 und

R^4 eine Piperidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

15 eine Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

eine (2-Aminocyclohexyl)amino-Gruppe,

20 eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist, oder

eine N-(2-Aminoethyl)-methylamino- oder eine N-(2-Aminoethyl)-ethylamino-Gruppe
25 bedeuten,

wobei soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

30 deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

- 29 -

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind die-jenigen, in denen

R^1 ein Wasserstoffatom,

5

eine Methyl-, Benzyl- oder 2-Phenylethylgruppe,

eine Naphthylmethyl- oder Methoxynaphthylmethylgruppe oder

10 eine Phenylcarbonylmethylgruppe,

R^2 ein Wasserstoffatom,

eine Methyl- oder 2-Phenylethylgruppe,

15

eine Phenylcarbonylmethyl-Gruppe,

eine Cyanogruppe,

20 eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Isopropylamino-, Cyclohexylamino- oder (Cyclohexylmethyl)amino-Gruppe,

eine Benzylamino-, Fluorbenzylamino- oder (2-Phenylethyl)amino-Gruppe oder

25 eine Piperidin-1-ylgruppe,

R^3 eine Benzyl- oder 3-Methyl-but-2-en-1-yl-Gruppe

und

30

R^4 eine (3-Amino-piperidin-1-yl)-Gruppe bedeuten,

- 30 -

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze,

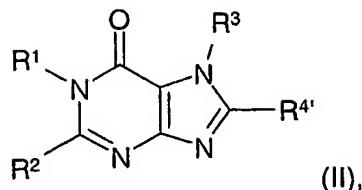
insbesondere jedoch die Verbindungen

- 5 (1) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-benzylamino-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
- 10 (2) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-(4-fluor-benzylamino)-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
- 15 (3) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-phenylethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on,
- 20 (4) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-isopropylamino-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
- 25 (5) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-methylamino-1,7-dihydro-purin-6-on,
- 30 (6) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-cyclohexylamino-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
- (7) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-[(cyclohexylmethyl)amino]-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
- (8) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(piperidin-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on,
- (9) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-dimethylamino-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
- (10) 2-Amino-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,

(11) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on,
5 (12) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
(13) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-1-methyl-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-2-(2-phenyl-
ethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on,
10 (14) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
(15) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2-oxo-2-phenyl-ethyl)-1,7-dihydro-
purin-6-on ,
15 (16) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-methyl-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-1-[(naphthalin-
1-yl)methyl]-1,7-dihydro-purin-6-on,
(17) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-1-[(naphthalin-1-
yl)methyl]-1,7-dihydro-purin-6-on und
20 (18) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-1-[(4-methoxy-
naphthalin-1-yl)methyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

sowie deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren
25 Salze.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich herstellen durch Entschüt-
zung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R¹, R² und R³ wie eingangs erwähnt definiert sind und R^{4'} eine der eingangs für R⁴ erwähnten Gruppen bedeutet, die eine Imino-, Amino- oder Alkylaminogruppe enthalten, wobei die Imino-, Amino- bzw. Alkylaminogruppe durch eine Schutzgruppe substituiert ist, gegebenenfalls gefolgt von einer nachträglichen Alkylierung der Imino-, Amino- bzw. C₁₋₃-Alkylaminogruppe.

Die Freisetzung einer Aminogruppe aus einer geschützten Vorstufe ist eine 10 Standardreaktion in der synthetischen organischen Chemie. Als Schutzgruppen kommen eine Vielzahl von Gruppen in Frage. Eine Übersicht über die Chemie der Schutzgruppen findet sich in Theodora W. Greene und Peter G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Second Edition, 1991, Verlag John Wiley and Sons sowie in Philip J. Kocienski, Protecting Groups, Georg Thieme Verlag, 1994.

15 Als Beispiele für Schutzgruppen seien genannt:

die tert.-Butyloxycarbonylgruppe, die sich durch Behandeln mit einer Säure wie beispielsweise Trifluoressigsäure oder Chlorwasserstoff in Gegenwart eines 20 Lösungsmittels wie beispielsweise Methylenchlorid, Essigester oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels abspalten lässt,

die 2.2.2-Trichlorethoxycarbonylgruppe, die sich abspalten lässt durch Behandeln 25 mit Metallen wie beispielsweise Zink oder Cadmium in einem Lösungsmittel wie Essigsäure oder einem Gemisch aus Tetrahydrofuran und einer schwachen wässrigen Säure bei Temperaturen zwischen 0°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels und

die Carbobenzylloxycarbonylgruppe, die sich beispielsweise abspalten lässt durch Hydrogenolyse in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators wie beispielsweise Palladium-Kohle und einem Lösungsmittel wie beispielsweise Alkohole, Essigester, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Gemische dieser Lösungsmittel bei Temperaturen

5 zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, durch Behandeln mit Bortribromid in Methylenechlorid bei Temperaturen zwischen –20°C und Raumtemperatur, oder durch Behandeln mit Aluminiumchlorid/Anisol bei Temperaturen zwischen 0°C und Raumtemperatur.

10 Die gegebenenfalls nachträgliche Einführung eines C₁₋₃-Alkylrests kann mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung erfolgen.

Die nachträgliche Alkylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenechlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol,

15 Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem Alkylierungsmittel wie einem entsprechenden Halogenid oder Sulfonsäureester, z.B. mit Methyliodid, Ethylbromid, Dimethylsulfat, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei

20 Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die nachträgliche reduktive Alkylierung wird mit einer entsprechenden Carbonylverbindung wie Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd, Aceton in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natrium-

25 triacetoxyborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 6-7 und bei Raumtemperatur oder in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar durchgeführt. Die Methylierung kann auch in Gegenwart von Ameisensäure als Reduktionsmittel bei erhöhten Temperaturen, z.B.

30 bei Temperaturen zwischen 60 und 120°C, durchgeführt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

5

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley

10 Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben 15 erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie 20 z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierte Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden 25 können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)-oder (-)-Menthyloxycarbonyl in 30 Betracht.

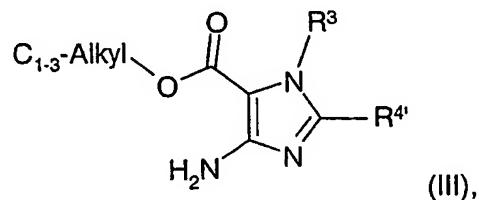
Des Weiteren können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasser-
5 stoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bern- steinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht:

10

15 Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II lassen sich nach allgemein bekannten Methoden und nach den beispielsweise in den Beispielen I bis XIV beschriebenen Verfahren herstellen.

So lassen sich Verbindungen der allgemeinen Formel II, in denen R^1 , R^3 und R^4 wie
vorstehend erwähnt definiert sind und R^2 ein Wasserstoffatom bedeutet, beispiels-
weise durch Umsetzung einer Verbindungen der Formel

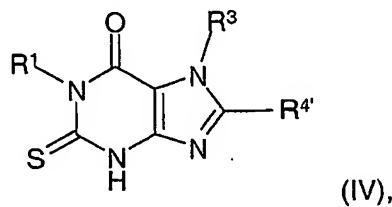


25 mit einem Formimid-C₁₋₃-alkylester, gegebenenfalls gefolgt von einer Alkylierung am N-1 mit einem geeigneten Alkylierungsmittel herstellen.

Verbindungen der allgemeinen Formel II, in denen R^1 , R^3 und R^4 wie vorstehend erwähnt definiert sind und R^2 eine Alkylsulfanyl-, eine Alkenylsulfanyl- oder Alkinyl-

sulfanylgruppe bedeutet, lassen sich beispielsweise erhalten durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel III mit einem geeigneten Isothiocyanat und anschliessender Cyclisierung zu Verbindungen der allgemeinen Formel

5



gefolgt von einer Alkylierung des Schwefelatoms.

Wird ein Acylenöl eingesetzt, wie beispielsweise Ethoxycarbonylisothiocyanat, 10 erhält man zunächst Verbindungen der allgemeinen Formel IV, in denen R¹ ein Wasserstoffatom darstellt, die sich durch nachfolgende Alkylierung am Schwefelatom und an N-1 in die gewünschten Verbindungen überführen lassen.

15 Verbindungen der allgemeinen Formel II, in denen R¹, R³ und R⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind und R² eine Alkylsulfanylgruppe bedeutet, lassen sich oxidieren zu Verbindungen der Formel II', in denen R^{2'} eine Alkylsulfinyl- oder eine Alkylsulfonylgruppe darstellt.

20 Die vorstehend erwähnten Verbindungen der allgemeinen Formel II' stellen Ausgangsmaterialien zur Herstellungen der folgenden Verbindungen der Formel II dar.

Umsetzung mit Alkoholen und Phenolen ergibt Verbindungen, in denen der Rest R² über ein Sauerstoffatom mit dem Purinsystem verbunden ist,

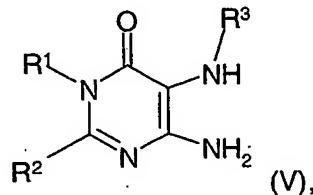
25 Umsetzung mit Thiolen und Thiophenolen führt zu Verbindungen, in denen R² über ein Schwefelatom mit dem Purinsystem verbunden ist,

- 37 -

Umsetzung mit Aminen führt zu Verbindungen, in denen R² über ein Stickstoffatom an das Purinsystem gebunden ist und

Umsetzung mit metallorganischen Verbindungen wie beispielsweise Grignard-
 5 Reagentien, Alkyl- oder Aryl-Lithiumverbindungen oder Umsetzung mit CH-aciden-
 Verbindungen wie beispielsweise Ester, Nitrile oder Ketonen führt zu Verbindungen,
 in denen R² über ein Kohlenstoffatom mit dem Purinsystem verbunden ist.

Eine weitere Methode, Verbindungen der allgemeinen Formel II zu erhalten, besteht
 10 beispielsweise darin, Verbindungen der allgemeinen Formel



in der R¹, R² und R³ wie vorstehend erwähnt definiert sind, in Verbindungen der
 15 allgemeinen Formel II umzuwandeln.

Beispielsweise erfolgt die Umwandlung von Verbindungen der allgemeinen Formel V zu Verbindungen der allgemeinen Formel II, in denen der Rest R⁴ über ein Stickstoffatom an das Purinsystem gebunden ist, durch Umsetzung mit einem Ameisen-
 20 säureorthoester, nachfolgender Bromierung des so erhaltenen Purins an C-8 und anschliessender Umsetzung mit einem entsprechenden Amin.

Beispielsweise erfolgt die Umwandlung von Verbindungen der allgemeinen Formel V zu Verbindungen der allgemeinen Formel II, in denen der Rest R⁴ über ein C-Atom
 25 an das C-8-Atom des Purins gebunden ist, durch Umsetzung mit einem reaktiven Derivat einer Carbonsäure R⁴-COOH, wobei R⁴ wie oben erwähnt definiert ist, und anschliessender Cyclisierung.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf das Enzym DPP-IV.

5

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:

Die Fähigkeit der Substanzen und ihrer entsprechenden Salze, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, kann in einem Versuchsaufbau gezeigt werden, in dem ein Extrakt der 10 humanen Koloncarcinomzelllinie Caco-2 als DPP IV Quelle benutzt wird. Die Differenzierung der Zellen, um die DPP-IV Expression zu induzieren, wurde nach der Beschreibung von Reiher et al. in einem Artikel mit dem Titel "Increased expression of intestinal cell line Caco-2", erschienen in Proc. Natl. Acad. Sci. Vol. 90, Seiten 5757-5761 (1993), durchgeführt. Der Zellextrakt wurde von in einem 15 Puffer (10mM Tris HCl, 0.15 M NaCl, 0.04 t.i.u. Aprotinin, 0.5% Nonidet-P40, pH 8.0) solubilisierten Zellen durch Zentrifugation bei 35,000 g für 30 Minuten bei 4°C (zur Entfernung von Zelltrümmern) gewonnen.

Der DPP-IV Assay wurde wie folgt durchgeführt:

20

50 µl Substratlösung (AFC; AFC ist Amido-4-trifluormethylcoumarin), Endkonzentration 100 µM, wurden in schwarze Mikrotiterplatten vorgelegt. 20 µl Assay Puffer (Endkonzentrationen 50 mM Tris HCl pH 7.8, 50 mM NaCl, 1 % DMSO) wurde zu- 25 pipettiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 30 µl solubilisiertem Caco-2 Protein (Endkonzentration 0.14 µg Protein pro Well) gestartet. Die zu überprüfenden Test- substanzen wurden typischerweise in 20 µl vorverdünnt zugefügt, wobei das Assay- puffervolumen dann entsprechend reduziert wurde. Die Reaktion wurde bei Raum- temperatur durchgeführt, die Inkubationsdauer betrug 60 Minuten. Danach wurde die Fluoreszenz in einem Victor 1420 Multilabel Counter gemessen, wobei die An- 30 regungswellenlänge bei 405 nm und die Emissionswellenlänge bei 535 nm lag. Leerwerte (entsprechend 0 % Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Caco-2 Protein (Volumen ersetzt durch Assay Puffer), Kontrollwerte (entsprechend 100 % Aktivität)

wurden in Ansätzen ohne Substanzzusatz erhalten. Die Wirkstärke der jeweiligen Testsubstanzen, ausgedrückt als IC_{50} Werte, wurden aus Dosis-Wirkungs Kurven berechnet, die aus jeweils 11 Meßpunkten bestanden.

5 Die erhaltenen Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Verbindung (Beispiel-Nr.)	DPP IV-Hemmung IC_{50} (nM)
1	11
1(1)	24
1(2)	42
1(3)	110
1(4)	58
1(5)	134
1(6)	48
1(7)	434
1(8)	213
1(9)	61
1(11)	54
1(12)	18
1(13)	152
1(14)	158
1(15)	58
1(22)	48
1(23)	157
1(24)	113
1(25)	275
1(26)	40
1(27)	19
1(28)	57

- 40 -

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind gut verträglich, da beispielsweise nach oraler Gabe von 30 mg/kg der Verbindung des Beispiels 1 an Ratten keine toxischen Nebenwirkungen oder Änderungen im Verhalten der Tiere beobachtet werden konnten.

5

Im Hinblick auf die Fähigkeit, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, sind die erfindungsgemäß Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre entsprechenden pharmazeutisch akzeptablen Salze geeignet, alle diejenigen Zustände oder Krankheiten zu beeinflussen, die durch eine Hemmung der DPP-IV Aktivität beeinflusst werden können.

10 Es ist daher zu erwarten, daß die erfindungsgemäß Verbindungen zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen wie Diabetes mellitus Typ

15 1 und Typ 2, diabetische Komplikationen (wie z.B. Retinopathie, Nephropathie oder Neuropathien), metabolische Azidose oder Ketose, reaktiver Hypoglykämie, Insulinresistenz, Metabolischem Syndrom, Dyslipidämien unterschiedlichster Genese,

20 Arthritis, Atherosklerose und verwandte Erkrankungen, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet sind. Darüberhinaus sind diese Substanzen geeignet, die B-Zelldegeneration wie z.B. Apoptose oder Nekrose von pankreatischen B-Zellen zu verhindern. Die Substanzen sind weiter geeignet, die Funktionalität von pankreatischen Zellen zu verbessern oder

25 wiederherzustellen, daneben die Anzahl und Größe von pankreatischen B-Zellen zu erhöhen. Zusätzlich und begründet durch die Rolle der Glucagon-Like Peptide, wie z.B. GLP-1 und GLP-2 und deren Verknüpfung mit DPP-IV Inhibition, wird erwartet, daß die erfindungsgemäß Verbindungen geeignet sind, um unter anderem einen sedierenden oder angstlösenden Effekt zu erzielen, darüberhinaus katabole Zu-

30 stände nach Operationen oder hormonelle Stressantworten günstig zu beeinflussen oder die Mortalität und Morbidität nach Myokardinfarkt reduzieren zu können.

Darüberhinaus sind sie geeignet zur Behandlung von allen Zuständen, die im Zusammenhang mit oben genannten Effekten stehen und durch GLP-1 oder GLP-2 vermittelt sind. Die erfindungsgemäß Verbindungen sind ebenfalls als Diuretika

oder Antihypertensiva einsetzbar und zur Prävention und Behandlung des akuten Nierenversagens geeignet. Weiterhin sind die erfindungsgemäß Verbindungen zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen der Atemwege einsetzbar. Ebenso sind sie

zur Prävention und Therapie von chronischen entzündlichen Darmerkrankungen wie z.B. Reizdarmsyndrom (IBS), Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa ebenso wie bei Pankreatitis geeignet. Des weiteren wird erwartet, daß sie bei jeglicher Art von Verletzung oder Beeinträchtigung im Gastrointestinaltrakt eingesetzt werden können wie 5 auch z.B. bei Kolitiden und Enteriden. Darüberhinaus wird erwartet, daß DPP-IV Inhibitoren und somit auch die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung der Unfruchtbarkeit oder zur Verbesserung der Fruchtbarkeit beim Menschen oder im Säugetierorganismus verwendet werden können, insbesondere dann, wenn die Unfruchtbarkeit im Zusammenhang mit einer Insulinresistenz oder mit dem poly- 10 zystischen Ovarialsyndrom steht. Auf der anderen Seite sind diese Substanzen geeignet, die Motilität der Spermien zu beeinflussen und sind damit als Kontrazeptiva zur Verwendung beim Mann einsetzbar. Des weiteren sind die Substanzen geeignet, Mangelzustände von Wachstumshormon, die mit Minderwuchs einhergehen, zu beeinflussen, sowie bei allen Indikationen sinnvoll eingesetzt werden 15 können, bei denen Wachstumshormon verwendet werden kann. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auf Grund ihrer Hemmwirkung gegen DPP IV auch geeignet zur Behandlung von verschiedenen Autoimmunerkrankungen wie z.B. rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose, Thyreoditiden und Basedow'scher Krankheit etc.. Darüberhinaus können sie eingesetzt werden bei viralen Erkrankungen wie 20 auch z.B. bei HIV Infektionen, zur Stimulation der Blutbildung, bei benigner Prostatahyperplasie, bei Gingivitiden, sowie zur Behandlung von neuronalen Defekten und neurdegenerativen Erkrankungen wie z.B. Morbus Alzheimer. Beschriebene Verbindungen sind ebenso zu verwenden zur Therapie von Tumoren, insbesondere zur Veränderung der Tumorinvasion wie auch Metastatisierung, Beispiele hier sind die 25 Anwendung bei T-Zell Lymphomen, akuter lymphoblastischer Leukämie, zellbasierende Schilddrüsenkarzinome, Basalzellkarzinome oder Brustkarzinome. Weitere Indikationen sind Schlaganfall, Ischämien verschiedenster Genese, Morbus Parkinson und Migräne. Darüberhinaus sind weitere Indikationsgebiete follikuläre und epidermale Hyperkeratosen, erhöhte Keratinozytenproliferation, Psoriasis, Enzephalomyelitiden, Glomerulonephritiden, Lipodystrophien, sowie psychosomatische, 30 depressive und neuropsychiatrische Erkrankungen verschiedenster Genese.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen verwendet werden. Zu den zu einer solchen Kombination geeigneten Therapeutika gehören z.B. Antidiabetika, wie etwa Metformin, Sulfonylharnstoffe (z.B. Glibenclamid, Tolbutamid, Glimepiride), Nateglinide, Repaglinide, Thiazolidindione (z.B. Rosiglitazone, Pioglitazone), PPAR-gamma-Agonisten (z.B. GI 262570) und -Antagonisten, PPAR-gamma/alpha Modulatoren (z.B. KRP 297), alpha-Glucosidasehemmer (z.B. Acarbose, Voglibose), andere DPPIV Inhibitoren, alpha2-Antagonisten, Insulin und Insulinanaloga, GLP-1 und GLP-1 Analoga (z.B. Exendin-4) oder Amylin. Daneben Inhibitoren der Proteintyrosinphosphatase 1, Substanzen, die eine deregulierte Glucoseproduktion in der Leber beeinflussen, wie z.B. Inhibitoren der Glucose-6-phosphatase, oder der Fructose-1,6-bisphosphatase, der Glycogenphosphorylase, Glucagonrezeptor Antagonisten und Inhibitoren der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase, der Glykogensynthasekinase oder der Pyruvatdehydrokinase, Lipidsenker, wie etwa HMG-CoA-Reduktasehemmer (z.B. Simvastatin, Atorvastatin), Fibrate (z.B. Bezafibrat, Fenofibrat), Nikotinsäure und deren Derivate, PPAR-alpha agonisten, PPAR-delta agonisten, ACAT Inhibitoren (z.B. Avasimibe) oder Cholesterrolresorptionsinhibitoren wie zum Beispiel Ezetimibe, gallensäurebindende Substanzen wie zum Beispiel Colestyramin, Hemmstoffe des ilealen Gallensäuretransportes, HDL-erhöhende Verbindungen wie zum Beispiel Inhibitoren von CETP oder Regulatoren von ABC1 oder Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, wie etwa Sibutramin oder Tetrahydrolipstatin, Dexfenfluramin, Axokine, Antagonisten des Cannabinoid1 Rezeptors, MCH-1 Rezeptorantagonisten, MC4 Rezeptor Agonisten, NPY5 oder NPY2 Antagonisten oder β_3 -Agonisten wie SB-418790 oder AD-9677 ebenso wie Agonisten des 5HT2c Rezeptors.

Daneben ist eine Kombination mit Medikamenten zur Beeinflussung des Bluthochdrucks wie z.B. AT1 Antagonisten oder ACE Inhibitoren, Diuretika, β -Blocker, Ca-Antagonisten und anderen oder Kombinationen daraus geeignet.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 1 bis 100 mg, vorzugsweise 1 bis 30 mg, und bei oraler Gabe 1 bis 1000 mg, vorzugsweise 1 bis 100 mg, jeweils 1 bis 4 x

- 43 -

täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, 5 Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylen-glykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

10

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Beispiel I

5 5-Amino-3-benzyl-2-(3-tert.-butyloxycarbonylamino-piperidin-1-yl)-3H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester
50 g (0.199 Mol) N-Benzyl-N'-cyano-O-phenyl-isoharnstoff und 40.056 g (0.2 Mol) 3-tert.-Butyloxycarbonylamino-piperidin werden in 50 ml Dimethylformamid (DMF) 4 Stunden auf 80°C erwärmt. Nach Stehen über Nacht werden 250 ml Essigester zugegeben, der Niederschlag abgesaugt, mit Essigester und Ether gewaschen und getrocknet. Aus der Mutterlauge erhält man nach Einengen und Behandeln des Rückstands mit Essigester und Ether weiteres Produkt. Gesamtausbeute: 48,0 g (67,5% d.Th.) N-Benzyl-N'-cyano-(3-tert.-butyloxy-carbonylamino-piperidin)-1-carboxamidin.

10 15 R_f-Wert: 0.56 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 40:1)

15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 2020 2025 2030 2035 2040 2045 2050 2055 2060 2065 2070 2075 2080 2085 2090 2095 2100 2105 2110 2115 2120 2125 2130 2135 2140 2145 2150 2155 2160 2165 2170 2175 2180 2185 2190 2195 2200 2205 2210 2215 2220 2225 2230 2235 2240 2245 2250 2255 2260 2265 2270 2275 2280 2285 2290 2295 2300 2305 2310 2315 2320 2325 2330 2335 2340 2345 2350 2355 2360 2365 2370 2375 2380 2385 2390 2395 2400 2405 2410 2415 2420 2425 2430 2435 2440 2445 2450 2455 2460 2465 2470 2475 2480 2485 2490 2495 2500 2505 2510 2515 2520 2525 2530 2535 2540 2545 2550 2555 2560 2565 2570 2575 2580 2585 2590 2595 2600 2605 2610 2615 2620 2625 2630 2635 2640 2645 2650 2655 2660 2665 2670 2675 2680 2685 2690 2695 2700 2705 2710 2715 2720 2725 2730 2735 2740 2745 2750 2755 2760 2765 2770 2775 2780 2785 2790 2795 2800 2805 2810 2815 2820 2825 2830 2835 2840 2845 2850 2855 2860 2865 2870 2875 2880 2885 2890 2895 2900 2905 2910 2915 2920 2925 2930 2935 2940 2945 2950 2955 2960 2965 2970 2975 2980 2985 2990 2995 3000 3005 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040 3045 3050 3055 3060 3065 3070 3075 3080 3085 3090 3095 3100 3105 3110 3115 3120 3125 3130 3135 3140 3145 3150 3155 3160 3165 3170 3175 3180 3185 3190 3195 3200 3205 3210 3215 3220 3225 3230 3235 3240 3245 3250 3255 3260 3265 3270 3275 3280 3285 3290 3295 3300 3305 3310 3315 3320 3325 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360 3365 3370 3375 3380 3385 3390 3395 3400 3405 3410 3415 3420 3425 3430 3435 3440 3445 3450 3455 3460 3465 3470 3475 3480 3485 3490 3495 3500 3505 3510 3515 3520 3525 3530 3535 3540 3545 3550 3555 3560 3565 3570 3575 3580 3585 3590 3595 3600 3605 3610 3615 3620 3625 3630 3635 3640 3645 3650 3655 3660 3665 3670 3675 3680 3685 3690 3695 3700 3705 3710 3715 3720 3725 3730 3735 3740 3745 3750 3755 3760 3765 3770 3775 3780 3785 3790 3795 3800 3805 3810 3815 3820 3825 3830 3835 3840 3845 3850 3855 3860 3865 3870 3875 3880 3885 3890 3895 3900 3905 3910 3915 3920 3925 3930 3935 3940 3945 3950 3955 3960 3965 3970 3975 3980 3985 3990 3995 4000 4005 4010 4015 4020 4025 4030 4035 4040 4045 4050 4055 4060 4065 4070 4075 4080 4085 4090 4095 4100 4105 4110 4115 4120 4125 4130 4135 4140 4145 4150 4155 4160 4165 4170 4175 4180 4185 4190 4195 4200 4205 4210 4215 4220 4225 4230 4235 4240 4245 4250 4255 4260 4265 4270 4275 4280 4285 4290 4295 4300 4305 4310 4315 4320 4325 4330 4335 4340 4345 4350 4355 4360 4365 4370 4375 4380 4385 4390 4395 4400 4405 4410 4415 4420 4425 4430 4435 4440 4445 4450 4455 4460 4465 4470 4475 4480 4485 4490 4495 4500 4505 4510 4515 4520 4525 4530 4535 4540 4545 4550 4555 4560 4565 4570 4575 4580 4585 4590 4595 4600 4605 4610 4615 4620 4625 4630 4635 4640 4645 4650 4655 4660 4665 4670 4675 4680 4685 4690 4695 4700 4705 4710 4715 4720 4725 4730 4735 4740 4745 4750 4755 4760 4765 4770 4775 4780 4785 4790 4795 4800 4805 4810 4815 4820 4825 4830 4835 4840 4845 4850 4855 4860 4865 4870 4875 4880 4885 4890 4895 4900 4905 4910 4915 4920 4925 4930 4935 4940 4945 4950 4955 4960 4965 4970 4975 4980 4985 4990 4995 5000 5005 5010 5015 5020 5025 5030 5035 5040 5045 5050 5055 5060 5065 5070 5075 5080 5085 5090 5095 5100 5105 5110 5115 5120 5125 5130 5135 5140 5145 5150 5155 5160 5165 5170 5175 5180 5185 5190 5195 5200 5205 5210 5215 5220 5225 5230 5235 5240 5245 5250 5255 5260 5265 5270 5275 5280 5285 5290 5295 5300 5305 5310 5315 5320 5325 5330 5335 5340 5345 5350 5355 5360 5365 5370 5375 5380 5385 5390 5395 5400 5405 5410 5415 5420 5425 5430 5435 5440 5445 5450 5455 5460 5465 5470 5475 5480 5485 5490 5495 5500 5505 5510 5515 5520 5525 5530 5535 5540 5545 5550 5555 5560 5565 5570 5575 5580 5585 5590 5595 5600 5605 5610 5615 5620 5625 5630 5635 5640 5645 5650 5655 5660 5665 5670 5675 5680 5685 5690 5695 5700 5705 5710 5715 5720 5725 5730 5735 5740 5745 5750 5755 5760 5765 5770 5775 5780 5785 5790 5795 5800 5805 5810 5815 5820 5825 5830 5835 5840 5845 5850 5855 5860 5865 5870 5875 5880 5885 5890 5895 5900 5905 5910 5915 5920 5925 5930 5935 5940 5945 5950 5955 5960 5965 5970 5975 5980 5985 5990 5995 6000 6005 6010 6015 6020 6025 6030 6035 6040 6045 6050 6055 6060 6065 6070 6075 6080 6085 6090 6095 6100 6105 6110 6115 6120 6125 6130 6135 6140 6145 6150 6155 6160 6165 6170 6175 6180 6185 6190 6195 6200 6205 6210 6215 6220 6225 6230 6235 6240 6245 6250 6255 6260 6265 6270 6275 6280 6285 6290 6295 6300 6305 6310 6315 6320 6325 6330 6335 6340 6345 6350 6355 6360 6365 6370 6375 6380 6385 6390 6395 6400 6405 6410 6415 6420 6425 6430 6435 6440 6445 6450 6455 6460 6465 6470 6475 6480 6485 6490 6495 6500 6505 6510 6515 6520 6525 6530 6535 6540 6545 6550 6555 6560 6565 6570 6575 6580 6585 6590 6595 6600 6605 6610 6615 6620 6625 6630 6635 6640 6645 6650 6655 6660 6665 6670 6675 6680 6685 6690 6695 6700 6705 6710 6715 6720 6725 6730 6735 6740 6745 6750 6755 6760 6765 6770 6775 6780 6785 6790 6795 6800 6805 6810 6815 6820 6825 6830 6835 6840 6845 6850 6855 6860 6865 6870 6875 6880 6885 6890 6895 6900 6905 6910 6915 6920 6925 6930 6935 6940 6945 6950 6955 6960 6965 6970 6975 6980 6985 6990 6995 7000 7005 7010 7015 7020 7025 7030 7035 7040 7045 7050 7055 7060 7065 7070 7075 7080 7085 7090 7095 7100 7105 7110 7115 7120 7125 7130 7135 7140 7145 7150 7155 7160 7165 7170 7175 7180 7185 7190 7195 7200 7205 7210 7215 7220 7225 7230 7235 7240 7245 7250 7255 7260 7265 7270 7275 7280 7285 7290 7295 7300 7305 7310 7315 7320 7325 7330 7335 7340 7345 7350 7355 7360 7365 7370 7375 7380 7385 7390 7395 7400 7405 7410 7415 7420 7425 7430 7435 7440 7445 7450 7455 7460 7465 7470 7475 7480 7485 7490 7495 7500 7505 7510 7515 7520 7525 7530 7535 7540 7545 7550 7555 7560 7565 7570 7575 7580 7585 7590 7595 7600 7605 7610 7615 7620 7625 7630 7635 7640 7645 7650 7655 7660 7665 7670 7675 7680 7685 7690 7695 7700 7705 7710 7715 7720 7725 7730 7735 7740 7745 7750 7755 7760 7765 7770 7775 7780 7785 7790 7795 7800 7805 7810 7815 7820 7825 7830 7835 7840 7845 7850 7855 7860 7865 7870 7875 7880 7885 7890 7895 7900 7905 7910 7915 7920 7925 7930 7935 7940 7945 7950 7955 7960 7965 7970 7975 7980 7985 7990 7995 8000 8005 8010 8015 8020 8025 8030 8035 8040 8045 8050 8055 8060 8065 8070 8075 8080 8085 8090 8095 8100 8105 8110 8115 8120 8125 8130 8135 8140 8145 8150 8155 8160 8165 8170 8175 8180 8185 8190 8195 8200 8205 8210 8215 8220 8225 8230 8235 8240 8245 8250 8255 8260 8265 8270 8275 8280 8285 8290 8295 8300 8305 8310 8315 8320 8325 8330 8335 8340 8345 8350 8355 8360 8365 8370 8375 8380 8385 8390 8395 8400 8405 8410 8415 8420 8425 8430 8435 8440 8445 8450 8455 8460 8465 8470 8475 8480 8485 8490 8495 8500 8505 8510 8515 8520 8525 8530 8535 8540 8545 8550 8555 8560 8565 8570 8575 8580 8585 8590 8595 8600 8605 8610 8615 8620 8625 8630 8635 8640 8645 8650 8655 8660 8665 8670 8675 8680 8685 8690 8695 8700 8705 8710 8715 8720 8725 8730 8735 8740 8745 8750 8755 8760 8765 8770 8775 8780 8785 8790 8795 8800 8805 8810 8815 8820 8825 8830 8835 8840 8845 8850 8855 8860 8865 8870 8875 8880 8885 8890 8895 8900 8905 8910 8915 8920 8925 8930 8935 8940 8945 8950 8955 8960 8965 8970 8975 8980 8985 8990 8995 9000 9005 9010 9015 9020 9025 9030 9035 9040 9045 9050 9055 9060 9065 9070 9075 9080 9085 9090 9095 9100 9105 9110 9115 9120 9125 9130 9135 9140 9145 9150 9155 9160 9165 9170 9175 9180 9185 9190 9195 9200 9205 9210 9215 9220 9225 9230 9235 9240 9245 9250 9255 9260 9265 9270 9275 9280 9285 9290 9295 9300 9305 9310 9315 9320 9325 9330 9335 9340 9345 9350 9355 9360 9365 9370 9375 9380 9385 9390 9395 9400 9405 9410 9415 9420 9425 9430 9435 9440 9445 9450 9455 9460 9465 9470 9475 9480 9485 9490 9495 9500 9505 9510 9515 9520 9525 9530 9535 9540 9545 9550 9555 9560 9565 9570 9575 9580 9585 9590 9595 9600 9605 9610 9615 9620 9625 9630 9635 9640 9645 9650 9655 9660 9665 9670 9675 9680 9685 9690 9695 9700 9705 9710 9715 9720 9725 9730 9735 9740 9745 9750 9755 9760 9765 9770 9775 9780 9785 9790 9795 9800 9805 9810 9815 9820 9825 9830 9835 9840 9845 9850 9855 9860 9865 9870 9875 9880 9885 9890 9895 9900 9905 9910 9915 9920 9925 9930 9935 9940 9945 9950 9955 9960 9965 9970 9975 9980 9985 9990 9995 9999

- 45 -

Trocknen und Verdampfen des Lösungsmittels erhält man 4.8 g (94.1 % d.Th.) der Titelverbindung.

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 4:1)

5 Analog Beispiel I wurde erhalten:

(1) 5-Amino-3-(3-methyl-but-2-enyl)-2-(3-tert.-butyloxycarbonylamino-piperidin-1-yl)-3H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester

hergestellt aus Diphenyl-N-cyancarbonimidat, Glycinethylester, (3-tert.-Butyloxy-

10 carbonylamino)-piperidin und 3-Methyl-but-2-en-1-yl-bromid.

R_f-Wert: 0.1-0.2 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 1:1)

Beispiel II

15 [1-(7-Benzyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]carbaminsäure-tert.-butylester

360 mg (0.812 mMol) 5-Amino-3-benzyl-2-(3-tert.-butyloxy-carbonylamino-piperidin-1-yl)-3H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester und 131.472 (1.2 mMol) Ethylformidat Hydrochlorid werden in 1.3 g Phenol vorgelegt. Eine Lösung von 141.667 mg

20 (2mMol) Natriumethylat in 2 ml Tetrahydrofuran (THF) wird unter Rühren zugetropft, das THF verdampft und der Ansatz 2 Stunden bei 150°C gehalten. Das braune Reaktionsgemisch wird über eine Kieselgelsäule gereinigt. Man erhält 50 mg (15.7 % d.Th.) der Titelverbindung.

Schmelzpunkt: 208°C.

25 R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol = 15:1)

Beispiel III

[1-(7-Benzyl-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin3-yl]carbaminsäure-

30 tert.-butylester

Zu einer Lösung von 42 mg (0.099 mMol) der Verbindung von Beispiel II in 0.3 ml DMF werden 19 mg (0.138 mMol) Kaliumcarbonat und anschliessend 16 mg (0.113

- 46 -

mMol) Methyliodid gegeben. Es wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann mit Wasser verrieben und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und mit Aktivkohle und Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Verdampfen erhält man 29 mg (66.8 % d.Th.) der Titelverbindung.

5 R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylchlorid/Methanol = 15:1)

Analog Beispiel III wurde erhalten:

(1) [1-(7-Benzyl-1-{2-oxo-2-phenyl-ethyl}-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

10 hergestellt aus Beispiel II und Phenacylbromid.

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylchlorid/Methanol = 15:1)

Beispiel IV

15 [1-(7-Benzyl-2-methylsulfanyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

In eine Lösung von 10.8 g (24.345 mMol) der Verbindung von Beispiel I in 45 ml THF werden 3.186 ml (27 mMol) Ethyloxycarbonylisothiocyanat zugetropft. Der Ansatz wird eine Stunde zum Sieden erhitzt, eingedampft und der Rückstand durch

20 Behandeln mit Diisopropylether zur Kristallisation gebracht.

Man erhält 13.5 g (96.5 % d.Th.) 3-Benzyl-2-(3-tert.-Butyloxycarbonylamino-piperidin-1-yl)-5-(N'-ethyloxycarbonyl-thioureido)-3H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester.

25 13 g (22.620 mMol) dieser Verbindung werden in 21 ml n-Butanol vorgelegt. Nach Zugabe von 2.536 (22.6 mMol) Kalium-tert.-butylat wird 45 Minuten bei 100°C gerührt, wobei ein Niederschlag ausfällt. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur wird mit Ether versetzt, abgesaugt und getrocknet. Man erhält 10.6 g (94.7 % d.Th.) [1-(7-Benzyl-2-mercaptop-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester-Kalium-Salz.

... 30 ...

10.5 g (21.225 mMol) dieser Verbindung werden in 25 ml Wasser suspendiert, und es wird Ethanol bis zur Lösung zugegeben. Nach Zugabe von 2.135 ml (21.515 mMol) Dimethylsulfat 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet. Man erhält 8.8 g (88.1 % d.Th.) der Titelverbindung.

5 R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol = 20:1)

Analog Beispiel IV wurden erhalten:

10 (1) [1-(7-Benzyl-2-benzylsulfanyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester
hergestellt aus Verbindung I, Ethyloxycarbonylisothiocyanat und Benzylbromid.
 R_f -Wert: 0.65 (Kieselgel, Ethylacetat/Petrolether = 2:1)

15 (2) [1-(7-Allyl-2-methylsulfanyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester
hergestellt aus Verbindung I.1, Ethyloxycarbonylisothiocyanat und Methyliodid.
 R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol = 10:1)

20 (3) [1-(7-Benzyl-2-[2-phenylethyl]sulfanyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester
hergestellt aus Verbindung I, Ethyloxycarbonylisothiocyanat und 2-Phenylethylbromid.
 R_f -Wert: 0.65 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 2:1)

25

Beispiel V

[1-(7-Benzyl-1-methyl-2-methylsulfanyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert-butylester

30 Eine Suspension von 2.5 g (5.312 mMol) der Verbindung IV in 15 ml DMF wird mit 645.15 mg (5.75mMol) Kalium-tert.-Butylat versetzt. Zur entstehenden Lösung werden 922.605 mg (6.5 mMol) Methyliodid gegeben und das Gemisch über Nacht

- 48 -

bei Raumtemperatur gerührt. Es wird Wasser zugegeben und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit Diisopropylether kristallisiert. Man erhält 2 g (77.7 % d.Th.) der Titelverbindung.

5 R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

Analog Beispiel V wurden erhalten:

(1) [1-(7-Benzyl-2-methylsulfanyl-1-phenacyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-

10 piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Verbindung IV und Phenacylbromid.

R_f-Wert: 0.7 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 40:1)

(2) [1-(1-methyl-7-(3-methyl-butenyl)-2-methylsulfanyl-6-oxo-6,7-dihydro-

15 1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Verbindung IV.1 und Methyliodid.

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

(3) [1-(1-Benzyl-7-benzyl-2-methylsulfanyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-

20 piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Verbindung IV und Benzylbromid.

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 4:1)

(4) [1-(7-Benzyl-2-methylsulfanyl-1-(2-phenylethyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-

25 piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Verbindung IV und 2-Phenylethylbromid.

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 4:1)

(5) [1-(7-Benzyl-2-benzylsulfanyl-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-

30 piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

aus Verbindung IV.1 und Methyliodid.

hergestellt R_f-Wert: 0.85 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 1:2)

(6) [1-(7-Benzyl-2-[2-phenylethyl]sulfanyl-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Verbindung IV.3 und Methyliodid.

5 R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 1:2)

Beispiel VI

[1-(7-Benzyl-1-methyl-2-methylsulfinyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester und [1-(7-Benzyl-1-methyl-2-methylsulfonyl-6-oxo-

6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

Eine Lösung von 250 mg (0.516 mMol) der Verbindung V in 5 ml Dichlormethan und 0.5 ml Methanol wird unter Rühren und Eiskühlung mit 120.789 mg (0.7 mMol) m-Chlor-perbenzoësäure versetzt. Nach 30 Minuten wird das Eisbad entfernt und über

15 Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 50 ml Methylenchlorid zugegeben und mit 10-%-iger Sodalösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält 220 mg der beiden Titelverbindungen im Verhältnis 45 : 55.

R_f-Wert: 0.1 (Sulfoxid) und 0.8 (Sulfon) (Kieselgel, Essigester)

20

Analog Beispiel VI wurden erhalten:

(1) [1-Methyl-7-(3-methyl-but-2-enyl)-2-methylsulfinyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester und [1-methyl-7-(3-methyl-but-2-

25 enyl)-2-methylsulfonyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]-piperidin-3-yl]-carbaminsäure.tert.-butylester

hergestellt aus Verbindung V.2 und m-Chlor-perbenzoësäure. Das nach einer Reaktionszeit von 80 Minuten erhaltene Produkt stellt das Sulfoxid dar, das max.10% Sulfon enthält.

30 R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

- 50 -

(2) [1-(7-Benzyl-2-methansulfonyl-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester
hergestellt aus Verbindung V. R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel, Essigester)
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 517 [M+H]⁺

5

Beispiel VII

[1-(7-Benzyl-2-benzylamino-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

10 258.312 mg des in Beispiel VI erhaltenen Gemisches und 214.313 mg Benzylamin werden 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird mit 20 ml Diisopropylether verrieben, der Niederschlag abgesaugt, in wenig Methylenchlorid gelöst und mit Diisopropylether kristallisiert. Man erhält 250 mg der Titelverbindung.
R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Essigester)

15

Analog Beispiel VII wurden die folgenden Verbindungen dargestellt:

(1) [1-(7-Benzyl-2-[4-fluor-benzyl]amino-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester
20 hergestellt aus Beispiel VI und 4-Fluor-benzylamin
R_f-Wert: 0.49 (Kieselgel, Essigester)

(2) [1-(7-Benzyl-1-methyl-2-(2-phenylethyl)amino-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester
25 hergestellt aus Beispiel VI und (2-(2-Phenylethyl)amin.
R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Essigester)

(3) [1-(7-Benzyl-2-isopropylamino-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester
30 hergestellt aus Beispiel VI und Isopropylamin.
R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

- 51 -

(4) [1-(7-Benzyl-1-methyl-2-methylamino-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Beispiel VI und Methylamingas.

R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol = 19:1)

5

(5) [1-(7-Benzyl-2-cyclohexylamino-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Beispiel VI und Cyclohexylamin

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

10

(6) [1-(7-Benzyl-2-cyclohexylmethylamino-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Beispiel VI und Cyclohexylmethylamin.

R_f-Wert: 0.54 (Kieselgel, Essigester)

15

(7) [1-(7-Benzyl-1-methyl-2-piperidino-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Beispiel VI und Piperidin:

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol = 20:1)

20

(8) [1-(7-Benzyl-2-dimethylamino-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Beispiel VI und Dimethylamin

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

25

(9) [1-(2-Amino-7-benzyl-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Beispiel VI und Ammoniak-Gas.

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol = 10:1)

30

(10) [1-(2-Benzylamino-1-methyl-7-[3-methylbut-2-enyl]-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidino-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Beispiel VI.1 und Benzylamin

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Essigester)

Beispiel VIII

5

[1-(7-Benzyl-1-methyl-2-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

Eine Lösung von 258.32 mg von Beispiel VI in 3 ml THF wird mit 0.2 ml einer 3-molaren Lösung von Methylmagnesiumbromid in Ether versetzt und das Gemisch 48

10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden 50 ml Ether zugegeben und mit Wasser bei pH 4 ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Produkt wurde über eine Kieselgelsäule gereinigt. Man erhält 55 mg der Titelverbindung.

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol = 10:1)

15

Analog Beispiel VIII wurde erhalten:

(1) [1-(1-methyl-7-[3-methyl-but-2-enyl]-2-[2-phenylethyl]-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

hergestellt aus Beispiel VI.1 und (2-Phenylethyl)magnesiumbromid.

20 R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 10:1)

Beispiel IX

{1-[7-Benzyl-1-methyl-6-oxo-2-(2-oxo-2-phenyl-ethyl)-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]-piperidin-3-yl}-carbaminsäure-tert.-butylester

Zu einer Lösung aus 0.63 ml n-Butyllithium (1.6 M in n-Hexan) und 119 mg Diisopropylamin in 2 ml Tetrahydrofuran wird bei 0°C eine Lösung aus 132 mg Acetophenon in 1 ml Tetrahydrofuran getropft. Nach 15 Minuten wird eine Lösung aus 500 mg [1-(7-Benzyl-2-methansulfonyl-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester in 2 ml Tetrahydrofuran zugetropft.

30 Anschließend wird das Kühlbad entfernt und das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Da laut Dünnschichtchromatogramm noch Ausgangs-

material vorhanden ist, werden nochmals 0.94 ml n-Butyllithium (1.6 M in n-Hexan) zugegeben. Nach weiteren 24 Stunden wird die Reaktionslösung mit 50 ml Wasser verdünnt, mit 2 N Salzsäure auf pH 6 eingestellt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Methylenechlorid als Laufmittel gereinigt. Man erhält 54 mg der Titelverbindung.

5 R_f-Wert: 0.55 (Aluminiumoxid, Methylenechlorid)
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 557 [M+H]⁺

10

Beispiel X

[1-(7-Benzyl-2-cyano-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester

15 Zu 258 mg [1-(7-Benzyl-2-methansulfonyl-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester in 1. ml Methylenechlorid werden 268 mg Tetrabutylammoniumcyanid gegeben und das Reaktionsgemisch wird zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird über eine Kieselgelsäule mit Methylenechlorid/Methanol (97:3 auf 90:1) als Laufmittel chromatographiert. Das auf 20 diese Weise erhaltene Produkt wird aus Diisopropylether kristallisiert. Man erhält 126 mg der Titelverbindung.

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol = 10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 464 [M+H]⁺

25

Beispiel XI

{1-[1-Benzyl-2-methyl-7-(3-methyl-but-2-enyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]-piperidin-3-yl}-carbaminsäure-tert.-butylester Ein Gemisch aus 105 mg {1-[5-Methyl-1-(3-methyl-but-2-enyl)-7-oxo-1,7-dihydro-imidazo[4,5-d][1,3]oxazin-2-yl]-piperidin-3-yl}-carbaminsäure-tert.-butylester und 40 μ l Benzylamin in 1.5 ml Methylenechlorid wird zwei Tage bei 40°C gerührt. Dann werden 57 μ l Triethylamin und 37 μ l Phosphoroxychlorid zugegeben und das Reaktionsgemisch wird weitere sechs Stunden

- 54 -

bei 40°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit wässriger Kaliumcarbonatlösung versetzt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Methylchlorid/Methanol (1:0 auf 20:1) als Laufmittel gereinigt. Man erhält 30 mg der Titelverbindung.

5 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 507 [M+H]⁺

Analog Beispiel XI werden folgende Verbindungen erhalten:

10 (1) (1-{1-[(Naphthalin-1-yl)methyl]-2-methyl-7-(3-methyl-but-2-enyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl}-piperidin-3-yl)-carbaminsäure-tert.-butylester hergestellt aus Beispiel XII und 1-Aminomethyl-naphthalin.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 557 [M+H]⁺

15 Beispiel XII

{1-[5-Methyl-1-(3-methyl-but-2-enyl)-7-oxo-1,7-dihydro-imidazo[4,5-d][1,3]oxazin-2-yl]-piperidin-3-yl}-carbaminsäure-tert.-butylester

Ein Gemisch aus 1.0 g 5-Acetylamino-2-(3-tert.-butyloxycarbonylamino-piperidin-1-yl)-3-(3-methyl-but-2-enyl)-3H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester, 566 mg Triphenylphosphin und 0.97 ml Triethylamin in 16 ml Toluol wird auf 80°C erhitzt und mit einer Lösung aus 702 mg 1,2-Dibromtetrachlorethan in 8 ml Toluol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird vier Stunden bei 80°C gerührt, anschließend wird der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit Toluol nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt und über eine Kieselgelsäule mit Cyclohexan/Essigester als Laufmittel chromatographiert. Man erhält 804 mg der Titelverbindung.

20 25 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 418 [M+H]⁺

Unter den gleichen Reaktionsbedingungen wird aus Beispiel XIII.1 folgende

30 Verbindung erhalten:

(1) 2-(3-tert.-Butyloxycarbonylamino-piperidin-1-yl)-5-isocyano-3-(3-methyl-but-2-enyl)-3H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester

- 55 -

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 432 [M+H]⁺

Beispiel XIII

5 5-Acetylamino-2-(3-tert.-butyloxycarbonylamino-piperidin-1-yl)-3-(3-methyl-but-2-enyl)-3H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester

hergestellt aus Beispiel I.1 durch Umsetzung mit Acetylchlorid in Gegenwart von Pyridin in Methylenechlorid.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 464 [M+H]⁺

10

Analog Beispiel XIII wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 2-(3-tert.-Butyloxycarbonylamino-piperidin-1-yl)-5-formylamino-3-(3-methyl-but-2-enyl)-3H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester

15 hergestellt aus Beispiel I.1 durch Umsetzung mit Ameisensäure und Acetanhydrid in Gegenwart von Pyridin in Methylenechlorid.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 450 [M+H]⁺

Beispiel XIV

20

(1-[1-[(Naphthalin-1-yl)methyl]-7-(3-methyl-but-2-enyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]-piperidin-3-yl)-carbaminsäure-tert.-butylester

Zu 295 mg 2-(3-tert.-Butyloxycarbonylamino-piperidin-1-yl)-5-isocyano-3-(3-methyl-but-2-enyl)-3H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester in 7 ml Toluol werden 210 mg 1-Aminomethyl-naphthalin und 30 mg Kuper(I)oxid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird zehn Stunden bei 120°C gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird es mit Essigester verdünnt und über Celite filtriert. Das Filtrat wird mit Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule mit Methylenechlorid/Methanol (1:0 auf 10:1) als Laufmittel chromatographiert. Man erhält 306 mg der Titelverbindung, die mit 5-Amino-2-(3-tert.-butoxycarbonylamino-

- 56 -

piperidin-1-yl)-3-(3-methyl-but-2-enyl)-3H-imidazol-4-carbonsäure-ethylester verunreinigt ist.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 543 [M+H]⁺

5 Analog Beispiel XIV wird folgende Verbindung erhalten:

(1) (1-{1-[(4-Methoxy-naphthalin-1-yl)methyl]-7-(3-methyl-but-2-enyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl}-piperidin-3-yl)-carbaminsäure-tert.-butylester hergestellt aus Beispiel XII.1 und 1-Aminomethyl-4-methoxy-naphthalin.

10 R_f-Wert: 0.17 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:9)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 573 [M+H]⁺

Beispiele zur Herstellung der Endprodukte

15

Beispiel 1

8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-benzylamino-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on

Eine Lösung von 200 mg von Beispiel VII in 2 ml Dichlormethan wird unter Röhren 20 und Eiskühlung mit 3 ml Trifluoressigsäure versetzt. Nach 30 Minuten wird das Eisbad entfernt und 2 Stunden weitergerührt. Das Lösungsmittel wird bei niedriger Temperatur verdampft, der Rückstand mit Ether verrieben, abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Man erhält 150 mg (73.1 % d.Th.) des Trifluoracetats der Titelverbindung.

25 R_f-Wert: 0.45 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO-d₆):

1.5 (m,2H), 1,7 (m,1H), 1.95 (m,1H), 2.8 (m,1H), 3.0 (m,1H), 3.15 (d,1H), 3.4 (s+m,4H), 3.5(d,1H), 4.55 (d,2H), 5.35(s,2H), 7.1-7.5 (m,12H), 8.0 (s,3H), 8.1-8.3 (m,1H)

30

Analog Beispiel 1 wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

- 57 -

(1) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-(4-fluor-benzylamino)-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on Trifluoracetat

hergestellt aus Beispiel VII.1 und Trifluoressigsäure

R_f-Wert: 0.69 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

5

(2) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-phenylethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on Trifluoracetat

hergestellt aus Beispiel VII.2 und Trifluoressigsäure.

R_f-Wert: 0.75 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

10

(3) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-isopropylamino-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on Trifluoracetat

hergestellt aus Beispiel VII.3 und Trifluoressigsäure.

R_f-Wert: 0.68 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

15

(4) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-methylamino-1,7-dihydro-purin-6-on Trifluoracetat

hergestellt aus Beispiel VII.4 und Trifluoressigsäure.

R_f-Wert: 0.26 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

20

(5) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-cyclohexylamino-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on Trifluoracetat

hergestellt aus Beispiel VII.5 und Trifluoressigsäure.

R_f-Wert: 0.65 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

25

(6) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-cyclohexylmethylamino-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on Trifluoracetat

hergestellt aus Beispiel VII.6 und Trifluoressigsäure.

R_f-Wert: 0.69 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

30

(7) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(piperidin-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on Hydrochlorid

- 58 -

hergestellt aus Beispiel VII.7 und Chlorwasserstoff in Dioxan.

R_f-Wert: 0.3-0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

(8) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-dimethylamino-1-methyl-1,7-dihydro-purin-

5 6-on Trifluoracetat

hergestellt aus Beispiel VII.8 und Trifluoressigsäure.

R_f-Wert: 0.69 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(9) 2-Amino-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on

10 Trifluoracetat

hergestellt aus Beispiel VII.9 und Trifluoressigsäure.

R_f-Wert: 0.2 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

(10) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-

15 1,7-dihydro-purin-6-on Trifluoracetat

hergestellt aus Beispiel VII.10 und Trifluoressigsäure.

R_f-Wert: 0.55 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

(11) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on

20 Trifluoracetat

hergestellt aus Beispiel VIII und Trifluoressigsäure.

R_f-Wert: 0.6 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

(12) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-1-methyl-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-

25 1,7-dihydro-purin-6-on Trifluoracetat

hergestellt aus Beispiel VIII.1 und Trifluoressigsäure.

R_f-Wert: 0.4 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

(13) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on

30 Hydrochlorid -

hergestellt aus Beispiel III und Chlorwasserstoff in Dioxan.

R_f-Wert: 0.2-0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

- 59 -

(14) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-methylsulfanyl-1,7-dihydro-purin-6-on Hydrochlorid
hergestellt aus Beispiel IV und Chlorwasserstoff in Dioxan.
5 R_f-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

(15) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-benzylsulfanyl-1,7-dihydro-purin-6-on Trifluoracetat
hergestellt aus Beispiel IV.1 und Trifluoressigsäure.
10 R_f-Wert: 0.5-0.6 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

(16) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-methylsulfanyl-1,7-dihydro-purin-6-on Hydrochlorid
hergestellt aus Beispiel V und Chlorwasserstoff in Dioxan.
15 R_f-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

(17) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-methylsulfanyl-1-(2-phenyl-2-oxo-ethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on Hydrochlorid
hergestellt aus Beispiel V.1 und Chlorwasserstoff in Dioxan.
20 R_f-Wert: 0.4 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

(18) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-1-benzyl-7-benzyl-2-methylsulfanyl-1,7-dihydro-purin-6-on Hydrochlorid
hergestellt aus Beispiel V.3 und Chlorwasserstoff.
25 R_f-Wert: 0.4-0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

(19) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-methylsulfanyl-1-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on Hydrochlorid
hergestellt aus Beispiel V.4 und Chlorwasserstoff.
30 R_f-Wert: 0.4 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

- 60 -

(20) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-benzylsulfanyl-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on

hergestellt aus Beispiel V.5 und Chlorwasserstoff.

R_f-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

5

(21) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-[(2-phenylethyl)sulfanyl]-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on

hergestellt aus Beispiel V.6 und Chlorwasserstoff.

R_f-Wert: 0.55 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

10

(22) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2-oxo-2-phenyl-ethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on Trifluoracetat

hergestellt aus Beispiel III.1 und Trifluoressigsäure.

R_f-Wert: 0.65 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

15

(23) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(2-oxo-2-phenyl-ethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

hergestellt aus Beispiel IX und Trifluoressigsäure.

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10:1)

20 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 457 [M+H]⁺

(24) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-cyano-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on

Trifluoracetat.

hergestellt aus Beispiel X und Trifluoressigsäure.

25 R_f-Wert: 0.50 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 364 [M+H]⁺

(25) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-1-benzyl-2-methyl-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

30 hergestellt aus Beispiel XI und Trifluoressigsäure.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 407 [M+H]⁺

- 61 -

(26) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-methyl-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-1-[(naphthalin-1-yl)methyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

hergestellt aus Beispiel XI.1 und Trifluoressigsäure.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 457 [M+H]⁺

5

(27) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-1-[(naphthalin-1-yl)methyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

hergestellt aus Beispiel XIV und Trifluoressigsäure.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 443 [M+H]⁺

10

(28) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-1-[(4-methoxy-naphthalin-1-yl)methyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

hergestellt aus Beispiel XIV.1 und Trifluoressigsäure.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 473 [M+H]⁺

15

Analog den vorstehenden Beispielen und anderer literaturbekannter Verfahren

können auch die folgenden Verbindungen erhalten werden:

20 (1) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-ethyl-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(2) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-propyl-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (3) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-isopropyl-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(4) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-butyl-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

30 (5) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2-methyl-propyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

- 62 -

(6) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-pentyl-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(7) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(3-methyl-butyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(8) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-hexyl-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(9) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(4-methyl-pentyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(10) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-allyl-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(11) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(12) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(prop-2-in-1-yl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(13) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-cyclopropylmethyl-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(14) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-cyclohexylmethyl-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(15) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(4-chlorbenzyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(16) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2-fluorbenzyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

- 63 -

(17) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(4-methylbenzyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(18) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2,4-dimethylbenzyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(19) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (20) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(3-trifluormethyl-benzyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(21) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(3-trifluormethoxy-benzyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

15 (22) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(3-difluormethoxy-benzyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(23) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(furan-2-yl-methyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

20 (24) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(thien-2-yl-methyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (25) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(3-methyl-isoxazol-5-yl-methyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(26) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(pyridin-4-yl-methyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

30 (27) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(4-methyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(28) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

5 (29) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(4-methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(30) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(4-trifluormethyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (31) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(4-trifluormethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

15 (32) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(4-difluormethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(33) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(furan-2-yl)-2-oxo-ethyl]-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

20 (34) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(thien-2-yl)-2-oxo-ethyl]-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(35) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(pyridin-3-yl)-2-oxo-ethyl]-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (36) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2-oxopropyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

30 (37) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2-cyclohexyl-2-oxo-ethyl)-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

- 65 -

(38) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-ethyl-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(39) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-propyl-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-5 6-on

(40) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-isopropyl-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (41) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-butyl-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(42) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2-methyl-propyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

15 (43) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-pentyl-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(44) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(3-methyl-butyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

20 (45) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-hexyl-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (46) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(4-methyl-pentyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(47) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-allyl-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

30 (48) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(49) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(prop-2-in-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

5 (50) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-cyclopropylmethyl-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(51) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-cyclohexylmethyl-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (52) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(4-chlorbenzyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(53) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2-fluorbenzyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

15 (54) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(4-methylbenzyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

20 (55) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2,4-dimethylbenzyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(56) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (57) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(3-trifluormethyl-benzyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(58) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(3-trifluormethoxy-benzyl)-2-(2-phenyl-30 ethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

- 67 -

(59) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(3-difluormethoxy-benzyl)-2-(2-phenyl-ethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(60) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(furan-2-yl-methyl)-2-(2-phenylethyl)-7-5 dihydro-purin-6-on

(61) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(thien-2-yl-methyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (62) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(3-methyl-isoxazol-5-yl-methyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(63) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(pyridin-4-yl-methyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

15 (64) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(4-methyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(65) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

20 (66) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(4-methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (67) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(4-trifluormethyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(68) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(4-trifluormethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

30 (69) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(4-difluormethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(70) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(furan-2-yl)-2-oxo-ethyl]-2-(2-phenyl-ethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

5 (71) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(thien-2-yl)-2-oxo-ethyl]-2-(2-phenyl-ethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(72) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(pyridin-3-yl)-2-oxo-ethyl]-2-(2-phenyl-ethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (73) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2-oxo-propyl)-2-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

15 (74) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2-cyclohexyl-2-oxo-ethyl)-2-(2-phenyl-ethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

20 (75) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-ethylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (76) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-propylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(77) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-butylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (78) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(2-methyl-propylamino)-1,7-dihydro-purin-6-on

30 (79) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(N-ethyl-N-methyl-amino)-1,7-dihydro-purin-6-on

- 69 -

(80) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-diethylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(81) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(N-methyl-N-propyl-amino)-1,7-dihydro-purin-6-on

(82) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(N-butyl-N-methyl-amino)-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (83) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(2-hydroxyethyl-amino)-1,7-dihydro-purin-6-on

(84) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[N-methyl-N-(2-hydroxyethyl)-amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

15 (85) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(2-methoxy-ethylamino)-1,7-dihydro-purin-6-on

(86) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(3-methoxy-propylamino)-1,7-dihydro-purin-6-on

20 (87) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[N-methyl-N-(2-methoxy-ethyl)-amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (88) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-phenoxyethyl)-amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

(89) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-aminoethyl)-amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

30 (90) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(3-aminopropyl)-amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

- 70 -

(91) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-methylamino-ethyl)-amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

5 (92) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(3-dimethylamino-propyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

(93) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-acetylamino-ethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (94) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-benzoylamino-ethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

15 (95) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-ethoxycarbonylamino-ethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

(96) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-methylsulfanyl-ethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

20 (97) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-phenylsulfanyl-ethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

(98) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-cyan-ethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (99) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(carboxymethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

30 (100) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(ethoxycarbonylmethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

- 71 -

(101) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(aminocarbonylmethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

(102) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(ethylaminocarbonylmethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

(103) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(dimethylaminocarbonylmethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (104) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(pyrrolidin-1-yl-carbonylmethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

(105) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(piperidin-1-yl-carbonylmethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

15 (106) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(morpholin-4-ylcarbonylmethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

(107) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(cyclopentylmethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

20 (108) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(cyclobutylmethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

(109) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(cyclopropylmethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (110) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-cyclohexyl-ethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

30 (111) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(3-cyclohexyl-propyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

(112) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(cyclobutylamino)-1,7-dihydro-purin-6-on

5 (113) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(cyclopentylamino)-1,7-dihydro-purin-6-on

(114) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(phenylamino)-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (115) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(3,4-dichlorbenzyl-amino)-1,7-dihydro-purin-6-on

(116) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(4-methylbenzyl-amino)-1,7-dihydro-purin-6-on

15 (117) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(4-methoxybenzyl-amino)-1,7-dihydro-purin-6-on

20 (118) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(4-trifluormethylbenzyl-amino)-1,7-dihydro-purin-6-on

(119) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(4-trifluormethoxybenzyl-amino)-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (120) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(4-difluormethoxybenzyl-amino)-1,7-dihydro-purin-6-on

(121) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(3,4-methylendioxybenzyl-amino)-1,7-dihydro-purin-6-on

30

(122) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(furan-2-yl-methyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

5 (123) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(thien-2-yl-methyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

(124) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(pyridin-2-yl-methyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (125) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(4-methylthiazol-2-ylmethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

(126) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[[2-(pyridin-2-yl)ethyl]amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

15 (127) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(pyrrolidin-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(128) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(morpholin-4-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

20 (129) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(130) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (131) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-ethyl-1,7-dihydro-purin-6-on

30 (132) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-propyl-1,7-dihydro-purin-6-on

- 74 -

(133) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-isopropyl-1,7-dihydro-purin-6-on

5 (134) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-butyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(135) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(2-methyl-propyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (136) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-pentyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(137) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(3-methyl-butyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

15 (138) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-hexyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(139) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(4-methyl-pentyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

20 (140) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-allyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(141) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (142) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(hex-5-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(143) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(pent-4-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

30 (144) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(prop-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

- 75 -

(145) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(2-phenylethenyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(146) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(4-methyl-phenyl)ethenyl]-5-1,7-dihydro-purin-6-on

(147) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(2-chlor-phenyl)ethenyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (148) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(3-fluor-phenyl)ethenyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

(149) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)ethenyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

15 (150) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(3-chlor-phenyl)ethenyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

(151) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(3-trifluormethyl-phenyl)ethenyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

20 (152) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(3-trifluormethoxy-phenyl)ethenyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (153) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(3-phenyl-prop-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(154) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

30 (155) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-phenyl-1,7-dihydro-purin-6-on

- 76 -

(156) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(3-phenyl-propyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

5 (157) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(4-fluor-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(158) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(3-trifluormethyl-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (159) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(3-chlor-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(160) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(3-brom-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

15 (161) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(3-trifluormethoxy-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

20 (162) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(3-methoxy-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(163) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(3-chlor-phenyl)ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (164) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(2-fluor-phenyl)ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

(165) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(4-methyl-phenyl)ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

30 (166) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(4-fluor-phenyl)ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

(167) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(3-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

5 (168) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-cyclopentyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(169) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-cyclohexyl-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (170) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(cyclohexylmethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(171) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(cyclopentylmethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

15 (172) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(2-cyclohexyl-ethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

20 (173) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(furan-2-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(174) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(thien-2-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (175) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(pyridin-2-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(176) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(pyridin-4-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

30

- 78 -

(177) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(furan-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

5 (178) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(thien-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(179) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(pyridin-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (180) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(furan-2-yl)ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

(181) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(2-(pyridin-2-yl)ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

15 (182) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[3-(furan-2-yl)propyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

20 (183) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[3-(pyridin-2-yl)propyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

(184) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(3-chlor-but-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (185) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(3-chlor-prop-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(186) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(3-trifluormethyl-3-chlor-prop-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

30 (187) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(3,3-dichlor-prop-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(188) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(but-2-in-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

5 (189) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(cyclohex-1-en-1-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(190) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(cyclohexylmethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (191) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(4-fluor-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(192) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(2-chlor-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

15 (193) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(3-brom-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

20 (194) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(3-methyl-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(195) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(3-trifluormethyl-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (196) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(2-cyan-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(197) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(2-methoxy-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

30

- 80 -

(198) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(3-trifluormethoxy-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(199) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(3-difluormethoxy-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(200) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(3,4-difluor-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (201) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(naphth-1-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

15 (202) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(furan-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(203) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(thien-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

20 (204) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(pyridin-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(205) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(3-chlor-but-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (206) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(3-chlor-prop-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(207) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(3-trifluormethyl-3-chlor-prop-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

30 (208) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(3,3-dichlor-prop-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(209) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(but-2-in-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

5 (210) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(cyclohex-1-en-1-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(211) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(cyclohexylmethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (212) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(4-fluor-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(213) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(2-chlor-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

15 (214) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(3-brom-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

20 (215) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(3-methyl-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(216) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(3-trifluormethyl-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (217) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(2-cyan-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(218) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(2-methoxy-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

30

- 82 -

(219) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(3-trifluormethoxy-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(220) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(3-difluormethoxy-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(221) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(3,4-difluor-benzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (222) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(naphth-1-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(223) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(furan-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

15 (224) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(thien-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

20 (225) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-(pyridin-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(226) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (227) 8-(3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(228) 8-(Piperidin-3-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

30 (229) 8-(Piperidin-4-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(230) 8-(3-Amino-hexahydroazepin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

5 (231) 8-(4-Amino-hexahydroazepin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(232) 8-(Piperazin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (233) 8-(1,4-Diazepan-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(234) 8-(2-Amino-cyclohexylamino)-2-benzylamino-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

15 (235) 8-(3-Amino-cyclohexyl)-2-benzylamino-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(236) 8-(3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

20 (237) 8-(Piperidin-3-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(238) 8-(Piperidin-4-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (239) 8-(3-Amino-hexahydroazepin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(240) 8-(4-Amino-hexahydroazepin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

30 (241) 8-(Piperazin-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

- 84 -

(242) 8-(1,4-Diazepan-1-yl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(243) 8-(2-Amino-cyclohexylamino)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

(244) 8-(3-Amino-cyclohexyl)-2-(2-phenylethyl)-1-methyl-7-benzyl-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (245) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(but-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(246) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(2-methyl-but-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

15 (247) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(2,3-dimethyl-but-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(248) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(cyclopent-1-en-1-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(249) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2-phenyl-2-oxo-ethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (250) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(2-amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

(251) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(2-acetylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

30 (252) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(2-methylsulfonylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

(253) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(2-hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

5 (254) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-[2-(2-methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

(255) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-{2-[2-(ethoxycarbonylmethoxy)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (256) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-{2-[2-(aminocarbonylmethoxy)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-1,7-dihydro-purin-6-on

(257) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-{2-[2-(methylaminocarbonyl-methoxy)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-1,7-dihydro-purin-6-on

15 (258) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-{2-[2-(ethylaminocarbonyl-methoxy)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-1,7-dihydro-purin-6-on

20 (259) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-{2-[2-(dimethylaminocarbonyl-methoxy)-phenyl]-2-oxo-ethyl}-1,7-dihydro-purin-6-on

(260) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(naphth-1-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (261) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(isochinolin-1-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(262) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(chinazolin-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

30

- 86 -

(263) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(chinolin-4-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(264) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(chinazolin-4-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(265) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2-phenylethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(266) 8-[(2-Aminoethyl)amino]-7-benzyl-1-methyl-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(267) 8-[N-Methyl-N-(2-aminoethyl)-amino]-7-benzyl-1-methyl-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(268) 8-[N-Ethyl-N-(2-aminoethyl)-amino]-7-benzyl-1-methyl-2-benzylamino-1,7-dihydro-purin-6-on

(269) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(2-cyanphenyl)ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

(270) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(2-aminocarbonyl-phenyl)ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

(271) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(2-dimethylaminocarbonyl-phenyl)ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

(272) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(2-methylsulfonyl-phenyl)ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

(273) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[2-(2-methylsulfonylamino-phenyl)ethyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

(274) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-methylsulfonylamino-ethyl)-amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

(275) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-phenylsulfonylamino-ethyl)-amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

(276) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(naphth-1-yl-methyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

10 (277) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(chinazolin-2-yl-methyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

(278) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(isochinolin-1-yl-methyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

15 (279) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(4,5-dimethyl-oxazol-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(280) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(4,5-dimethyl-thiazol-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

20 (281) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

25 (282) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(pyrazin-2-yl-methyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

(283) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(3-methyl-isoxazol-5-yl-methyl)-amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

30 (284) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(4,5-dimethyl-oxazol-2-yl-methyl)-amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

(285) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(pyrazin-2-yl-methyl)-amino]-1,7-dihydro-purin-6-on

5 Beispiel 2

Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

1 Dragéekern enthält:

10.	Wirksubstanz	75,0 mg
	Calciumphosphat	93,0 mg
	Maisstärke	35,5 mg
	Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose	15,0 mg
15	Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
		230,0 mg

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, 20 Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablettiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu 25 Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

Kerngewicht: 230 mg

Stempel: 9 mm, gewölbt

Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs gegläntzt.

Dragéegewicht: 245 mg.

Beispiel 3Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz5 **Zusammensetzung:**1 **1 Tablette enthält:**

Wirksubstanz	100,0 mg
Milchzucker	80,0 mg
Maisstärke	34,0 mg
10 Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	220,0 mg

Herstellungverfahren:

15 Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschränk bei 50°C wird erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

20 **Tablettengewicht:** 220 mg
Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette
 und einseitiger Teilkerbe.

Beispiel 4Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz5 Zusammensetzung:1 1 Tablette enthält:

10	Wirksubstanz	150,0 mg
	Milchzucker pulv.	89,0 mg
	Maisstärke	40,0 mg
10	Kolloide Kieselgelsäure	10,0 mg
	Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
	Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
		300,0 mg

15 Herstellung:

Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen.

Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und 20 mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg

Stempel: 10 mm, flach

Beispiel 5Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

5 1 Kapsel enthält:

Wirkstoff	150,0 mg
Maisstärke getr.	ca. 180,0 mg
Milchzucker pulv.	ca. 87,0 mg
Magnesiumstearat	<u>3,0 mg</u>
10	ca. 420,0 mg

Beispiel 7Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

5 100 ml Suspension enthalten:

	Wirkstoff	1,00 g
	Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0,10 g
	p-Hydroxybenzoësäuremethylester	0,05 g
	p-Hydroxybenzoësäurepropylester	0,01 g
10	Rohrzucker	10,00 g
	Glycerin	5,00 g
	Sorbitlösung 70%ig	20,00 g
	Aroma	0,30 g
	Wasser dest.	ad 100 ml

15

Herstellung:

Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoësäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

25 Beispiel 8Ampullen mit 10 mg WirksubstanzZusammensetzung:

30	Wirkstoff	10,0 mg
	0,01 n Salzsäure s.q.	
	Aqua bidest	ad 2,0 ml

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

5

Beispiel 9Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz10 Zusammensetzung:

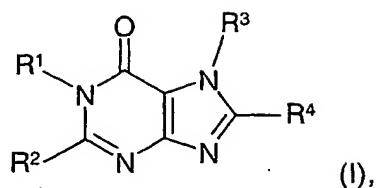
Wirkstoff	50,0 mg
0,01 n Salzsäure s.q.	
Aqua bidest	ad 10,0 ml

15 Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.

Patentansprüche

5 1. Purinderivate der allgemeinen Formel



in der

10

R¹ ein Wasserstoffatom,eine C₁₋₈-Alkylgruppe,15 eine C₃₋₈-Alkenylgruppe,eine C₃₋₄-Alkenylgruppe, die durch eine C₁₋₂-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl- oder Morphin-4-ylcarbonylgruppe substituiert ist,

20

eine C₃₋₈-Alkinylgruppe,eine durch eine Gruppe R_a substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, wobei25 R_a eine C₃₋₇-Cycloalkyl-, Heteroaryl-, Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morphin-4-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylcarbonylgruppe bedeutet,

eine durch eine Phenylgruppe substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, wobei der Phenylring durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist und

5 R¹⁰ ein Wasserstoffatom,
 ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,
 eine C₁₋₄-Alkyl-, Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkyloxygruppe,
10 eine Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Cyan-C₁₋₃-alkyl-
 amino-, N-(Cyan-C₁₋₃-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-
 alkylamino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morphin-4-yl-, Piperazin-1-yl- oder
 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-Gruppe,
15 eine Formylamino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-, C₃₋₆-Cycloalkyl-carbonylamino-,
 C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-carbonylamino-, Arylcarbonylamino-, Aryl-C₁₋₃-alkyl-
 carbonylamino-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonylamino-, Aminocarbonylamino-, C₁₋₃-Alkyl-
 aminocarbonylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylamino-, Pyrrolidin-1-yl-
 carbonylamino-, Piperidin-1-yl-carbonylamino-, Morphin-4-yl-carbonylamino-,
 Piperazin-1-yl-carbonylamino- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonylamino-,
 C₁₋₃-Alkyl-sulfonylamino-, Bis-(C₁₋₃-alkylsulfonyl)-amino-, Aminosulfonylamino-,
 C₁₋₃-Alkylamino-sulfonylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-sulfonylamino-, Pyrrolidin-
 1-yl-sulfonylamino-, Piperidin-1-yl-sulfonylamino-, Morphin-4-yl-sulfonylamino-,
 25 Piperazin-1-yl-sulfonylamino- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-sulfonylamino-,
 (C₁₋₃-Alkylamino)-thiocarbonylamino-, (C₁₋₃-Alkyloxy-carbonylamino)-carbonyl-
 amino-, Arylsulfonylamino- oder Aryl-C₁₋₃-alkyl-sulfonylaminogruppe,
 eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-formylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-, N-
 30 (C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₃₋₆-cycloalkyl-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₃₋₆-cycloalkyl-
 C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(arylcarbonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-
 Alkyl)-N-(aryl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyloxy-

- 96 -

carbonyl)-amino-, *N*-(Aminocarbonyl)-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, *N*-(C₁₋₃-Alkyl-amino-carbonyl)-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, *N*-[Di-(C₁₋₃-alkyl)aminocarbonyl]-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, *N*-(C₁₋₃-Alkyl)-*N*-(C₁₋₃-alkyl-sulfonyl)-amino-, *N*-(C₁₋₃-Alkyl)-*N*-(aryl-sulfonyl)-amino- oder *N*-(C₁₋₃-Alkyl)-*N*-(aryl-C₁₋₃-alkyl-sulfonyl)-aminogruppe,

5 eine 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2,4-Dioxo-imidazolidin-1-yl-, 2,5-Dioxo-imidazolidin-1-yl- oder 2-Oxo-hexahdropyrimidin-1-ylgruppe, in der das Stickstoffatom in 3-Stellung jeweils durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituiert sein kann,

10 eine Cyan-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-, Morphin-4-yl-carbonyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonylgruppe,

15 eine C₁₋₃-Alkyl-carbonyl- oder eine Arylcarbonylgruppe,

20 eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Cyan-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Morphin-4-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

25 eine Carboxy-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Cyan-C₁₋₃-alkyloxy-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Piperidin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Morphin-4-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxygruppe,

30 eine Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₁₋₃-alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Pyrrolidin-1-yl-C₁₋₃-alkyl-,

- 97 -

Piperidin-1-yl-C₁₋₃-alkyl-, Morpholin-4-yl-C₁₋₃-alkyl-, Piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkyl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkylgruppe,

5 eine Hydroxy-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylsulfanyl-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₁₋₃-alkyloxy-,
Amino-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyloxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyloxy-, Pyrrolidin-1-yl-C₁₋₃-alkyloxy-, Piperidin-1-yl-C₁₋₃-alkyloxy-, Morpholin-4-yl-C₁₋₃-alkyloxy-, Piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkyloxy-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkyloxygruppe,

10 eine Mercapto-, C₁₋₃-Alkylsulfanyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyloxy-, Arylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfanyl-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,

15 eine Sulfo-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-sulfonyl-, Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-, Piperidin-1-yl-sulfonyl-, Morpholin-4-yl-sulfonyl-, Piperazin-1-yl-sulfonyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-sulfonylgruppe,

20 eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethyloxygruppe,

eine C₂₋₄-Alkenyl- oder C₂₋₄-Alkinylgruppe,

25 eine C₃₋₄-Alkenyloxy- oder C₃₋₄-Alkinyloxygruppe,

eine C₃₋₆-Cycloalkyl- oder C₃₋₆-Cycloalkyloxygruppe,

30 eine C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyloxygruppe oder eine Aryl-, Aryloxy-, Aryl-C₁₋₃-alkyl- oder Aryl-C₁₋₃-alkyloxygruppe,

R^{11} und R^{12} , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkyloxy- oder Cyangruppe, oder

5

R^{11} zusammen mit R^{12} , sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine Methylendioxy-, Difluormethylendioxy- oder eine geradkettige C_{3-5} -Alkylengruppe und

10

R^{13} und R^{14} , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkyloxygruppe bedeuten,

15

eine Phenyl- C_{1-4} -alkylgruppe, in der der Alkylteil durch eine Cyan-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-, Morphin-4-yl-carbonyl-Gruppe substituiert ist und der Phenylteil durch die Gruppen R^{10} bis R^{14} substituiert ist, wobei R^{10} bis R^{14} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

20

eine durch die Gruppen R^{10} bis R^{14} substituierte Phenylgruppe, wobei R^{10} bis R^{14} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Phenyl- C_{2-3} -alkenylgruppe, in der der Phenylteil durch die Gruppen R^{10} bis R^{14} substituiert ist, wobei R^{10} bis R^{14} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

25

eine Phenyl- $(CH_2)_m$ -A- $(CH_2)_n$ -Gruppe, in der der Phenylteil durch R^{10} bis R^{14} substituiert ist, wobei R^{10} bis R^{14} wie vorstehend erwähnt definiert sind und

30

A eine Carbonylgruppe, m die Zahl 0, 1 oder 2 und n die Zahl 1, 2 oder 3 bedeuten,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind und der Methylteil durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert ist,

5 eine Phenyl-(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-Gruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind und

10 B eine Methylengruppe, die durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Mercapto-, C₁₋₃-Alkylsulfanyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylgruppe substituiert ist und gegebenenfalls zusätzlich durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituiert ist, bedeutet,

15 eine Naphthyl-C₁₋₃-alkylgruppe, in der der Naphthylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

15 eine Naphthyl-(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-Gruppe, in der der Naphthylteil durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴, A, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

20 eine Naphthyl-(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-Gruppe, in der der Naphthylteil durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴, B, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

25 eine [1,4]Naphthochinon-2-yl-, Chromen-4-on-3-yl-, 1-Oxoindan-2-yl-, 1,3-Dioxoindan-2-yl- oder 2,3-Dihydro-3-oxo-benzofuran-2-ylgruppe

25 eine Heteroaryl-(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-Gruppe, wobei A, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

30 eine Heteroaryl-(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-Gruppe, wobei B, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

30 eine C₁₋₆-Alkyl-A-(CH₂)_n-Gruppe, wobei A und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-Gruppe, wobei A, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- 5 eine C₃₋₇-Cycloalkyl-(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-Gruppe, wobei B, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,
 - 10 eine R²¹-A-(CH₂)_n-Gruppe, in der R²¹ eine C₁₋₃-Alkyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl- oder Morphin-4-yl-carbonyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-yl-carbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-yl-carbonyl-Gruppe bedeutet und A und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,
 - 15 eine Phenyl-(CH₂)_m-D-C₁₋₃-alkylgruppe, in der der Phenylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ und m wie vorstehend erwähnt sind und D eine Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Imino-, C₁₋₃-Alkylimino-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe bedeutet,
 - 20 eine Naphthyl-(CH₂)_m-D-C₁₋₃-alkylgruppe, in der der Naphthylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴, D und m wie vorstehend erwähnt sind,
- 25 eine durch eine Gruppe R_b substituierte C₂₋₆-Alkylgruppe, wobei R_b durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Ringstickstoffatom in 1-Stellung des Puringerüstes isoliert ist und
- 30 R_b eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, Mercapto-, C₁₋₃-Alkylsulfanyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-, C₃₋₆-Cycloalkyl-carbonyl-amino-, Arylcarbonylamino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morphin-4-yl-, Piperazin-1-yl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-ylgruppe bedeutet,

- 101 -

eine C₃₋₆-Cycloalkylgruppe,

oder eine Amino- oder Arylcarbonylaminogruppe,

5 R² ein Wasserstoffatom,

eine C₁₋₈-Alkylgruppe,

10 eine C₃₋₈-Alkenylgruppe,

10. eine C₃₋₄-Alkenylgruppe, die durch eine C₁₋₂-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl- oder Morphin-4-ylcarbonyl-gruppe substituiert ist,

15 eine C₃₋₈-Alkinylgruppe,

eine C₃₋₆-Cycloalkyl-Gruppe,

20 eine durch eine Gruppe R_a substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, wobei R_a wie vorstehend erwähnt definiert ist,

25 eine Phenylgruppe, die durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

30 eine durch eine Phenylgruppe substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, wobei der Phenylring durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist und R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Phenyl-C₁₋₄-alkylgruppe, in der der Alkylteil durch eine Cyan-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-, Morphin-4-yl-

- 102 -

carbonyl-Gruppe substituiert ist und der Phenylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

5 eine Phenyl-C₂₋₃-alkenyl-Gruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Heteroaryl-Gruppe,

10 eine Phenyl-(CH₂)_m-A- oder Phenyl-(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-Gruppe, in der der Phenylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei A, R¹⁰ bis R¹⁴, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

15 eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind und der Methylteil durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert ist,

20 eine Phenyl-(CH₂)_m-B- oder Phenyl-(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-Gruppe, in der der Phenylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei B, R¹⁰ bis R¹⁴, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

25 eine Naphthyl-C₁₋₃-alkylgruppe, in der der Naphthylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Naphthyl-(CH₂)_m-A- oder Naphthyl-(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-Gruppe, in der der Naphthylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴, A, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

30 eine Naphthyl-(CH₂)_m-B- oder Naphthyl-(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-Gruppe, in der der Naphthylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴, B, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

-103 -

eine Heteroaryl-(CH₂)_m-A- oder Heteroaryl-(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-Gruppe, wobei A, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

5 eine Heteroaryl-(CH₂)_m-B- oder Heteroaryl-(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-Gruppe, wobei B, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine C₁₋₆-Alkyl-A- oder C₁₋₆-Alkyl-A-(CH₂)_n-Gruppe, wobei A und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

10 eine C₃₋₇-Cycloalkyl-(CH₂)_m-A- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-Gruppe, wobei A, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-(CH₂)_m-B- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-(CH₂)_m-B-(CH₂)_n-Gruppe, wobei B, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

15 15 eine R²¹-A-(CH₂)_n-Gruppe, in der R²¹, A und n wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Phenyl-(CH₂)_m-D-C₁₋₃-alkylgruppe, in der der Phenylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴, D und m wie vorstehend erwähnt sind,

20 20 eine Naphthyl-(CH₂)_m-D-C₁₋₃-alkylgruppe, in der der Naphthylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴, D und m wie vorstehend erwähnt sind,

25 eine durch eine Gruppe R_b substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, wobei R_b wie vorstehend erwähnt definiert ist,

30 eine Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morphin-4-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylcarbonyl-Gruppe,

eine Amino-, C₁₋₆-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₆-alkyl)-aminogruppe,

eine durch die Reste R¹⁵ und R¹⁶ substituierte Aminogruppe, in der

R¹⁵ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₆-Alkylgruppe und

5

R¹⁶ eine C₁₋₆-Alkylgruppe, die durch R_a substituiert ist, bedeuten, wobei R_a wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine durch die Reste R¹⁵ und R¹⁷ substituierte Aminogruppe, in der

10

R¹⁵ wie vorstehend erwähnt definiert ist und

R¹⁷ eine C₂₋₆-Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, Aryloxy-, Mercapto-, C₁₋₃-Alkylsulfanyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, Arylsulfanyl-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl-, Arylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-, C₃₋₆-Cycloalkyl-carbonylamino-, Arylcarbonyl-amino-, C₁₋₃-Alkyl-oxycarbonylamino-, Aminocarbonylamino-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylamino-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-Gruppe substituiert ist, bedeuten,

eine C₃₋₆-Cycloalkylamino- oder N-(C₃₋₆-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe,

25 eine Phenylamino- oder N-(Phenyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe, in der der Phenylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

30 eine Phenyl-C₁₋₆-alkylamino- oder N-(Phenyl-C₁₋₆-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe, in der der Phenylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Naphthylamino- oder *N*-(Naphthyl)-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe,

eine Naphthyl-C₁₋₆-alkylamino- oder *N*-(Naphthyl-C₁₋₆-alkyl)-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe,

5 eine Heteroarylamino- oder *N*-(Heteroaryl)-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe,

eine Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Homopiperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Homo-
morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-, Homopiperazin-1-yl-
10 oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-homopiperazin-1-yl-Gruppe, oder

eine C₁₋₆-Alkyloxy-, C₃₋₆-Cycloalkyloxy- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyloxy-Gruppe,

eine C₁₋₆-Alkylsulfanyl-, C₃₋₆-Cycloalkylsulfanyl- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl-
15 sulfanyl-Gruppe,

eine Phenoxy- oder Phenylsulfanylgruppe, in der der Phenylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

20 eine Phenyl-C₁₋₆-alkyloxy- oder Phenyl-C₁₋₆-alkylsulfanylgruppe, in der der Phenylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Naphthoxy- oder eine Naphthylsulfanyl-Gruppe, in der der Naphthylteil jeweils
25 durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Naphthyl-C₁₋₆-alkyloxy- oder Naphthyl-C₁₋₆-alkylsulfanyl-Gruppe, in der der Naphthylteil jeweils durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert ist, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vor-
30 stehend erwähnt definiert sind;

eine Heteroaryloxy- oder Heteroarylsulfanyl-Gruppe oder

eine Heteroaryl-C₁₋₆-alkyloxy- oder Heteroaryl-C₁₋₆-alkylsulfanyl-Gruppe,

R³ eine C₁₋₈-Alkylgruppe,

5

eine durch die Gruppe R_c substituierte C₁₋₄-Alkylgruppe, wobei

R_c eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte C₃₋₇-Cycloalkylgruppe,

10

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte C₅₋₇-Cycloalkenylgruppe,

eine Arylgruppe oder

15

eine Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidyl- oder Pyrazinylgruppe bedeutet, wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste jeweils durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom oder durch eine Trifluormethyl-, Cyan- oder C₁₋₃-Alkyloxygruppe substituiert sein können,

20

eine C₃₋₈-Alkenylgruppe,

25 eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethylgruppe substituierte C₃₋₆-Alkenylgruppe,

eine C₃₋₈-Alkinylgruppe,

eine Arylgruppe oder

30

eine Aryl-C₂₋₄-alkenylgruppe,

und

R⁴ eine Azetidin-1-yl- oder Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe substituiert ist und zusätzlich

5 durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-Gruppe substituiert ist und zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein

10 kann,

eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe; in der der Piperidin-1-yl-Teil zusätzlich durch eine Aminocarbonyl-, C₁₋₂-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₂-alkyl)-aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, (2-Cyan-pyrrolidin-1-yl-)carbonyl-, Thiazolidin-3-yl-carbonyl-, (4-Cyan-thiazolidin-3-yl)carbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl- oder Morpholin-4-ylcarbonyl-Gruppe substituiert ist,

15 eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der der Piperidin-1-yl-Teil in 4-Stellung oder in 5-Stellung zusätzlich durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert ist,

20 eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der die Methylengruppe in 2-Stellung oder in 6-Stellung durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist,

eine in 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-

25 gruppe substituierte Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, in denen jeweils zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst der Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-yl-gruppe durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome

30 enthalten, wenn sich die Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten, wenn sich die Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 bis 3 Kohlen-

stoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind,

- 5 eine Azetidin-1-yl-, Pyrrolidin-1yl-, Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe,
- 10 5 die durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,
- 15 eine gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Piperazin-1-yl- oder [1,4]Diazepan-1-ylgruppe,
- 20 15 eine gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte 3-Imino-piperazin-1-yl-, 3-Imino-[1,4]diazepan-1-yl- oder 5-Imino-[1,4]diazepan-1-ylgruppe,
- 25 20 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte [1,4]Diazepan-1-ylgruppe, die in 6-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,
- 30 25 eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe, die durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,
- 35 30 eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe, die durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,
- 40 35 eine C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkylgruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,
- 45 40 eine C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkylgruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,
- 50 45 eine C₃₋₇-Cycloalkylaminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei die beiden Stick-

stoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind,

- 5 eine *N*-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei die beiden Stickstoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind,
- 10 eine C₃₋₇-Cycloalkylaminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,
- 15 eine *N*-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-*N*-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,
- 20 eine C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,
- 25 eine *N*-(C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl)-*N*-(C₁₋₂-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,
- 30 eine C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

- 110 -

· eine R^{19} -C₂₋₄-Alkylamino-Gruppe, in der R^{19} durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom des C₂₋₄-Alkylamino-Teils getrennt ist und

R^{19} eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe darstellt,

5 eine R^{19} -C₂₋₄-Alkylamino-Gruppe, in der das Stickstoffatom des C₂₋₄-Alkylamino-Teils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert ist und R^{19} durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom des C₂₋₄-Alkylamino-Teils getrennt ist, wobei R^{19} wie vorstehend erwähnt definiert ist,

10 eine durch den Rest R^{20} substituierte Aminogruppe, in der

R^{20} eine Azetidin-3-yl-, Azetidin-2-ylmethyl-, Azetidin-3-ylmethyl-, Pyrrolidin-3-yl-, Pyrrolidin-2-ylmethyl-, Pyrrolidin-3-ylmethyl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl-, Piperidin-2-ylmethyl-, Piperidin-3-ylmethyl- oder Piperidin-4-ylmethylgruppe

15 darstellt, wobei die für R^{20} erwähnten Reste jeweils durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein können,

20 eine durch den Rest R^{20} und eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Aminogruppe, in der R^{20} wie vorstehend erwähnt definiert ist, wobei die für R^{20} erwähnten Reste jeweils durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein können,

25 eine R^{19} -C₃₋₄-alkyl-Gruppe, in der der C₃₋₄-Alkylteil geradkettig ist und zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei R^{19} wie vorstehend erwähnt definiert ist,

30 eine 3-Amino-2-oxo-piperidin-5-yl- oder 3-Amino-2-oxo-1-methyl-piperidin-5-yl-Gruppe,

35 eine Pyrrolidin-3-yl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl-, Hexahydroazepin-3-yl- oder Hexahydroazepin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)aminogruppe substituiert ist,

- 111 -

oder eine Azetidin-2-yl-C₁₋₂-alkyl-, Azetidin-3-yl-C₁₋₂-alkyl, Pyrrolidin-2-yl-C₁₋₂-alkyl-,
Pyrrolidin-3-yl-, Pyrrolidin-3-yl-C₁₋₂-alkyl-, Piperidin-2-yl-C₁₋₂-alkyl-, Piperidin-3-yl-,
Piperidin-3-yl-C₁₋₂-alkyl-, Piperidin-4-yl- oder Piperidin-4-yl-C₁₋₂-alkylgruppe, wobei
die vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen
5 substituiert sein können, bedeuten,

wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Arylgruppen Phenyl- oder Naphthylgruppen zu verstehen sind, welche unabhängig von
einander durch R_h mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten
10 gleich oder verschieden sein können und R_h ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Trifluormethyl-, Cyan-, Nitro-, Amino-, Aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, Methylsulfonyl, Acetylamino-, Methylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, Ethenyl-, Ethinyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe
darstellt,

15 unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Heteroarylgruppen eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyridyl-, Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzo-thiophenyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylgruppe zu verstehen ist,

20 oder eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl- oder Pyridylgruppe zu verstehen ist, in der eine oder zwei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind,

oder eine Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylgruppe zu verstehen ist, in der eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome
25 ersetzt sind,

oder eine 1,2-Dihydro-2-oxo-pyridinyl-, 1,4-Dihydro-4-oxo-pyridinyl-, 2,3-Dihydro-3-oxo-pyridazinyl-, 1,2,3,6-Tetrahydro-3,6-dioxo-pyridazinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-pyrimidinyl-, 3,4-Dihydro-4-oxo-pyrimidinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-pyrimidinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-pyrazinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,3-dioxo-pyrazinyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-indolyl-, 2,3-Dihydrobenzofuranyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-benzimidazolyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-benzoxazolyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-chinolinyl-, 1,4-Dihydro-4-oxo-

- 112 -

chinolinyl-, 1,2-Dihydro-1-oxo-isochinolinyl-, 1,4-Dihydro-4-oxo-cinnolinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-chinazolinyl-, 3,4-Dihydro-4-oxo-chinazolinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-chinazolinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxochinoxaliny-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,3-dioxo-chinoxaliny-, 1,2-Dihydro-1-oxo-phthalaziny-, 1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-dioxo-phthalaziny-, Chromanyl-, Cumarinyl-, 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxinyl- oder 3,4-Dihydro-3-oxo-2H-benzo[1,4]oxazinyl-Gruppe zu verstehen ist,

10 wobei die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen durch R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert sein können, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

15 wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

20 sowie die am Ringstickstoffatom in 3-Stellung oder in 9-Stellung des Hypoxanthingerüstes N-oxidierten oder methylierten oder ethylierten Derivate,

25 sowie die Derivate, in denen die 6-Oxogruppe des Hypoxanthingerüstes durch eine Thioxogruppe ersetzt ist,

mit der Maßgabe, daß die Verbindungen

8-(Piperidin-4-ylmethyl)-7-(4-fluorbenzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on und

20 8-(1-Methyl-piperidin-4-ylmethyl)-7-(4-fluorbenzyl)-1,7-dihydro-purin-6-on

25 ausgeschlossen sind,

30 deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze.

2. Purinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1,

in der R¹, R² und R³ wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind und

- 5 R⁴ eine Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,
- 10 eine Piperidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,
- 15 eine Piperidin-3-yl- oder Piperidin-4-ylgruppe,
- 20 eine Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,
- 25 eine Piperazin-1-yl- oder [1,4]Diazepan-1-ylgruppe,
- 30 eine (2-Aminocyclohexyl)amino-Gruppe,
- 35 eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,
- 40 oder eine N-(2-Aminoethyl)-methylamino- oder eine N-(2-Aminoethyl)-ethylamino-Gruppe bedeutet,
- 45 deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze.

3. Purinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

- 30 R¹ ein Wasserstoffatom,

eine C₁₋₆-Alkylgruppe,

eine C₃₋₆-Alkenylgruppe,

eine C₃₋₄-Alkinylgruppe,

5 eine C₃₋₆-Cycloalkylmethyl-Gruppe,

eine Phenyl-C₁₋₃-alkyl-Gruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ und R¹¹ substituiert ist,
wobei

10 R¹⁰ ein Wasserstoffatom, ein Fluor- Chlor- oder Bromatom,

 eine Methyl- oder Trifluormethyl-Gruppe,

15 eine Cyan-, Aminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl- oder Methylsulfonyl-
Gruppe,

 eine Amino-, Acetylamino- oder Methylsulfonylamino-Gruppe,

20 eine Hydroxy-, Methoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-,
Carboxymethoxy-, Methoxycarbonylmethoxy-, Ethyloxycarbonylmethoxy-,
Aminocarbonylmethoxy-, Methylaminocarbonylmethoxy-, Ethylamino-
carbonylmethoxy- oder Dimethylaminocarbonylmethoxy-Gruppe und

25 R¹¹ ein Wasserstoffatom, ein Fluor- oder Chloratom,
 oder eine Methyl- oder Methoxy-Gruppe bedeuten,

30 eine Naphthylmethylgruppe, in der der Naphthylteil durch R¹⁰ und R¹¹ substituiert ist,
wobei R¹⁰ und R¹¹ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

 eine Heteroaryl methyl-Gruppe, wobei unter dem Begriff

Heteroaryl eine Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl- oder Chinazolinylgruppe zu verstehen ist und die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen durch R¹⁰ und R¹¹ substituiert sind, wobei R¹⁰ und R¹¹ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

5

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ und R¹¹ substituiert ist, wobei R¹⁰ und R¹¹ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

10 eine Furanylcarbonylmethyl-, Thienylcarbonylmethyl- oder Pyridylcarbonylmethylgruppe,

oder eine 2-Oxo-propyl- oder Cyclohexylcarbonylmethylgruppe,

15 R² ein Wasserstoffatom,

eine C₁₋₆-Alkylgruppe,

20 eine C₃₋₆-Alkenylgruppe,

eine C₃₋₄-Alkinylgruppe,

25 eine C₃₋₆-Cycloalkyl- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-Gruppe,

eine Phenylgruppe, die durch R¹⁰ und R¹¹ substituiert ist, wobei R¹⁰ und R¹¹ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

30 eine Phenyl-C₁₋₃-alkyl-Gruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ und R¹¹ substituiert ist, wobei R¹⁰ und R¹¹ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Phenyl-C₂₋₃-alkenyl-Gruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ und R¹¹ substituiert ist, wobei R¹⁰ und R¹¹ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ und R¹¹ substituiert ist, wobei R¹⁰ und R¹¹ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

5 eine Furanyl-, Thienyl- oder Pyridylgruppe,

eine Furanyl-C₁₋₃-alkyl-, Thienyl-C₁₋₃-alkyl- oder Pyridyl-C₁₋₃-alkyl-Gruppe,

eine Cyanogruppe,

10

eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminogruppe,

eine durch die Reste R¹⁵ und R¹⁶ substituierte Aminogruppe, in der

15

R¹⁵ ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Ethylgruppe und

R¹⁶ eine C₁₋₄-Alkylgruppe, die durch eine Cyan-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Ethylaminocarbonyl-, Diethylaminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-

20

carbonyl- oder Morpholin-4-ylcarbonyl-Gruppe substituiert ist, bedeuten,

eine durch die Reste R¹⁵ und R¹⁷ substituierte Aminogruppe, in der

R¹⁵ wie vorstehend erwähnt definiert ist und

25

R¹⁷ eine geradkettige C₂₋₄-Alkylgruppe, die jeweils endständig durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Acetylamino-, Ethyloxycarbonyl-amino-, Phenylcarbonylamino-, Methylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Hydroxy-, Methoxy-, Phenoxy-, Methylsulfanyl- oder Phenylsulfanyl-Gruppe substituiert ist, bedeutet,

eine Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morphin-4-yl-, Piperazin-1-yl- oder 4-Methylpiperazin-1-yl-Gruppe,

5 eine C₃₋₆-Cycloalkylamino- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylamino-Gruppe,

eine Phenylaminogruppe,

10 eine Phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe, in der der Phenylteil durch R¹⁰ und R¹¹ substituiert ist, wobei R¹⁰ und R¹¹ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

15 eine Naphthylmethyloxaminogruppe,

eine Heteroaryl-C₁₋₂-alkylaminogruppe, wobei der Begriff Heteroaryl wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder

20 eine Methylsulfanyl-, Benzylsulfanyl- oder (2-Phenylethyl)sulfanylgruppe,

R³ eine C₄₋₆-Alkenylgruppe,

25 eine C₃₋₄-Alkenylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethylgruppe substituiert ist,

eine 2-Butin-1-ylgruppe oder

30 eine durch die Gruppe R_c substituierte Methylgruppe, wobei R_c eine 1-Cyclopenten-1-yl- oder 1-Cyclohexen-1-yl- -Gruppe, eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Methyl-, Trifluormethyl-, Cyan-, Methoxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxy- gruppe substituierte Phenylgruppe,

eine Phenylgruppe, die durch zwei Fluoratome substituiert ist,

eine Naphthylgruppe oder

5 eine Furanyl-, Thienyl-, oder Pyridylgruppe bedeutet,

und

10 R⁴ eine Piperidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

eine Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

15 eine (2-Aminocyclohexyl)amino-Gruppe,

eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,
oder

20 eine N-(2-Aminoethyl)-methylamino- oder eine N-(2-Aminoethyl)-ethylamino-Gruppe
bedeuten,

wobei soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-,
Alkenyl- und Alkinylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

25 deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Purinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 3, in der

30

R¹ ein Wasserstoffatom,

- 119 -

eine Methyl-, Benzyl- oder 2-Phenylethylgruppe,

eine Naphthylmethyl- oder Methoxynaphthylmethylgruppe oder

5 eine Phenylcarbonylmethylgruppe,

R^2 ein Wasserstoffatom,

eine Methyl- oder 2-Phenylethylgruppe,

10

eine Phenylcarbonylmethyl-Gruppe,

eine Cyanogruppe,

15 eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Isopropylamino-, Cyclohexylamino- oder (Cyclohexylmethyl)amino-Gruppe,

eine Benzylamino-, Fluorbenzylamino- oder (2-Phenylethyl)amino-Gruppe oder

20 eine Piperidin-1-ylgruppe,

R^3 eine Benzyl- oder 3-Methyl-but-2-en-1-yl-Gruppe

und

25

R^4 eine (3-Amino-piperidin-1-yl)-Gruppe bedeuten,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

30

5. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(1) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-benzylamino-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
5

(2) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-(4-fluor-benzylamino)-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
10

(3) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-[(2-phenylethyl)amino]-1,7-dihydro-purin-6-on,
15

(4) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-isopropylamino-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
15 (5) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-methylamino-1,7-dihydro-purin-6-on,
20

(6) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-cyclohexylamino-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
20

(7) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-[(cyclohexylmethyl)amino]-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
25

(8) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-(piperidin-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on,
25

(9) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-2-dimethylamino-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
30

(10) 2-Amino-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,

- 121 -

(11) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-benzylamino-1-methyl-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-on,
5
(12) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-2-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
(13) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-1-methyl-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-2-(2-phenyl-ethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on,
10
(14) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-methyl-1,7-dihydro-purin-6-on,
15
(15) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-benzyl-1-(2-oxo-2-phenyl-ethyl)-1,7-dihydro-purin-6-on,
(16) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-methyl-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-1-[(naphthalin-1-yl)methyl]-1,7-dihydro-purin-6-on,
20
(17) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-1-[(naphthalin-1-yl)methyl]-1,7-dihydro-purin-6-on und
(18) 8-(3-Amino-piperidin-1-yl)-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-1-[(4-methoxy-naphthalin-1-yl)methyl]-1,7-dihydro-purin-6-on

sowie deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

25
6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

30
7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ I und Typ II, Arthritis, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet ist.

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischen Weg eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

15 a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R⁴ eine der in Anspruch 1 erwähnten Gruppen, die eine Imino-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppen enthalten, bedeutet,

eine Verbindung der allgemeinen Formel

20

(II),

in der R¹, R² und R³ wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind und R^{4'} eine der in Anspruch 1 für R⁴ erwähnten Gruppen bedeutet, die eine Imino-, Amino- oder Alkylaminogruppe enthalten, wobei die Imino-, Amino- bzw. Alkylaminogruppe durch eine Schutzgruppe wie beispielsweise eine tert.-Butyloxy-carbonyl-, 2.2.2-Trichlorethoxycarbonyl- oder Carbobenzyloxycarbonylgruppe substituiert ist, entschützt und anschließend gegebenenfalls alkyliert wird

- 123 -

und gewünschtenfalls anschließend ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

5 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure, übergeführt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/09100

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D473/30 C07D473/38 A61K31/52 A61K31/522 A61P3/10
 A61P29/00 A61P19/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 041 448 A (JANSSENS FRANS E ET AL) 20 August 1991 (1991-08-20) Spalte 36, Verbindungen 41, 43 Spalte 45, Verbindung 139 --- EP 1 054 012 A (EISAI CO LTD) 22 November 2000 (2000-11-22) Formel 1 page 5, line 10 - line 25 ---	1,6-9
A	--- -/-	1-10

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

Date of mailing of the International search report

8 December 2003

18/12/2003

Name and mailing address of the ISA
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rudolf, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/09100

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	AUGUSTYN S K ET AL: "THE UNIQUE PROPERTIES OF DIPEPTIDYL-PEPTIDASE IV (DPP IV/CD26) AND THE THERAPEUTIC POTENTIAL OF DPP IV INHIBITORS" CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS BV, BE, vol. 6, no. 4, 1999, pages 311-327, XP000870290 ISSN: 0929-8673 page 315 -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No	
PCT/EP 03/09100	

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 5041448	A	20-08-1991		AT 85055 T		15-02-1993
				AU 588890 B2		28-09-1989
				AU 5919186 A		08-01-1987
				CA 1267889 A1		17-04-1990
				DE 3687601 D1		11-03-1993
				DE 3687601 T2		03-06-1993
				DK 295286 A		25-12-1986
				EP 0206415 A2		30-12-1986
				ES 8800682 A1		01-02-1988
				FI 862655 A , B,		25-12-1986
				GR 861580 A1		21-10-1986
				HU 42095 A2		29-06-1987
				IE 59658 B1		09-03-1994
				JP 62000487 A		06-01-1987
				KR 9309356 B1		28-09-1993
				NO 862504 A , B,		29-12-1986
				NZ 216536 A		28-10-1988
				PT 82824 A , B		01-07-1986
				SU 1581221 A3		23-07-1990
				US 5258380 A		02-11-1993
				ZA 8604677 A		24-02-1988
EP 1054012	A	22-11-2000		AT 242775 T		15-06-2003
				AU 1688599 A		26-07-1999
				CA 2315736 A1		15-07-1999
				DE 69815554 D1		17-07-2003
				EP 1054012 A1		22-11-2000
				US 6579868 B1		17-06-2003
				EP 1300147 A1		09-04-2003
				WO 9935147 A1		15-07-1999
				JP 11263789 A		28-09-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 03/09100

A. KLASSEFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C07D473/30 C07D473/38 A61K31/52 A61K31/522 A61P3/10
 A61P29/00 A61P19/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 041 448 A (JANSSENS FRANS E ET AL) 20. August 1991 (1991-08-20) Spalte 36, Verbindungen 41, 43 Spalte 45, Verbindung 139	1,6-9
A	EP 1 054 012 A (EISAI CO LTD) 22. November 2000 (2000-11-22) Formel 1 Seite 5, Zeile 10 – Zeile 25	1-10
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
8. Dezember 2003	18/12/2003
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5018 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018	Bevollmächtigter Bediensteter Rudolf, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/09100

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>AUGUSTYN S K ET AL: "THE UNIQUE PROPERTIES OF DIPEPTIDYL-PEPTIDASE IV (DPP IV/CD26) AND THE THERAPEUTIC POTENTIAL OF DPP IV INHIBITORS" CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS BV, BE, Bd. 6, Nr. 4, 1999, Seiten 311-327, XP000870290 ISSN: 0929-8673 Seite 315</p> <p>-----</p>	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Patentzeichen

PCT/EP 03/09100

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
US 5041448	A	20-08-1991	AT 85055 T AU 588890 B2 AU 5919186 A CA 1267889 A1 DE 3687601 D1 DE 3687601 T2 DK 295286 A EP 0206415 A2 ES 8800682 A1 FI 862655 A ,B, GR 861580 A1 HU 42095 A2 IE 59658 B1 JP 62000487 A KR 9309356 B1 NO 862504 A ,B, NZ 216536 A PT 82824 A ,B SU 1581221 A3 US 5258380 A ZA 8604677 A		15-02-1993 28-09-1989 08-01-1987 17-04-1990 11-03-1993 03-06-1993 25-12-1986 30-12-1986 01-02-1988 25-12-1986 21-10-1986 29-06-1987 09-03-1994 06-01-1987 28-09-1993 29-12-1986 28-10-1988 01-07-1986 23-07-1990 02-11-1993 24-02-1988
EP 1054012	A	22-11-2000	AT 242775 T AU 1688599 A CA 2315736 A1 DE 69815554 D1 EP 1054012 A1 US 6579868 B1 EP 1300147 A1 WO 9935147 A1 JP 11263789 A		15-06-2003 26-07-1999 15-07-1999 17-07-2003 22-11-2000 17-06-2003 09-04-2003 15-07-1999 28-09-1999